"The Time Is Now"

A Report

on the Workshop on

Aging and Mental Health

"The Time Is Now"

A Report

on the
Workshop on

Aging and Mental Health

91-03498/

The Organizing Committee gratefully acknowledges the following in the sponsorship of this workshop and report:

- Astra Pharma Inc.
- Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.
- Boehringer Mannheim (Canada) Ltd.
- Ciba-Geigy Canada Ltd.
- Chembiomed Ltd.
- Merck Frosst Canada Inc.
- Medical Research Council of Canada
- University of Ottawa Heart Institute

Copies can be obtained by writing or telephoning:

Secretary
Medical Research Council of Canada
20th Floor, Jeanne Mance Building
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0W9
Telephone: (613) 954-1814

Note: Complete transcripts of papers may be obtained by writing to the authors listed in the appendix.

Contents

Preface 3

Executive Summary 5

Keynote Address 7

Theme

- Molecular Biology 13
- Environmental Toxicology 17
- Neuroregeneration 22
- Neurochemistry/Animal Models 26
- Psychogeriatrics 31
- Epidemiology 36
- New Therapeutic Developments 41

Summation and Closing Remarks 45

Conclusions 47

Appendix 49

- Programme Outline 51
- Workshop Attendees 55

Preface

Most nations prize longevity and regard it as an outstanding accomplishment when the majority of their citizens live and function productively to old age. As the population of developed countries grows older, a major challenge confronts the medical, social and economic systems of these nations. The challenge is to achieve a healthy and productive life for older people.

Over the past quarter century, Canadians have played an important role in the growth of knowledge about aging and mental processes, and in particular about the brain and nervous system functions. Supported almost exclusively by the Medical Research Council, the major conceptual and technological developments made by Canadian researchers are already having significant impacts in clinical neurology, neurosurgery and related disciplines. It is now realistic to envisage major advances in our understanding of the causes and management both of common neurological diseases (such as strokes, brain tumours, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and other dementias) and other diseases such as depression, and degenerative diseases. In addition, it is realistic to target as a goal the control of reparative processes after disease or injury to the nervous system. A detailed understanding is starting to emerge of how some interactions between an individual's nature (genetic endowment) and nurture (environmental influences) result in premature senescence of the brain, while other interactions result in premature death.

At one of its special study sessions in 1988, the Medical Research Council identified certain areas that should be given priority for funding. These included the neurosciences, the brain, viral diseases, aging and others. Subsequently, the brain and aging were reconfirmed as areas where special attention was needed. As a result, Council decided that a workshop on aging and mental health should be held to provide input to Council's plans for the direction and funding of medical research in Canada in future years.

The purpose of this report is twofold: to summarize the presentations and discussions at the workshop and to provide recommendations to the Medical Research Council. These recommendations provide a way for Canadian scientists to build upon their existing research capability in the area of mental health and aging. As such, they carry the potential of having a significant impact on the quality of life of older Canadians.

Pierre Bois, MD, PhD
President, Medical Research Council of Canada

Executive Summary

Canada is beginning a new decade with hundreds of thousands of its citizens suffering from disabilities and diseases related to the aging brain. The burden borne by these individuals, their families and caregivers, and the national economy is immeasurable because these disorders strike at the very nature of human existence: the ability to think, speak, move and feel.

The results of this workshop on Aging and Mental Health confirmed the importance of interdisciplinary and collaborative research on mental health and aging, both within Canada and in collaboration with scientists in other countries. Given Canada's demographics, and the fact that as advances from medical research are applied, the cost of health care goes down, it is essential to act immediately to improve the quality of life of older Canadians and to slow the rapidly increasing rate of functional dependency in the elderly.

Following the workshop, a subcommittee of attendees discussed priorities among the recommendations made within the specific workshop topic areas. As a result of their deliberations, this subcommittee strongly recommends

1. that the Medical Research Council (MRC) create a small committee (led by a knowledgeable person) to develop a definitive research programme in brain aging, including mental health, with clearly defined short-, mid- and long-term goals
2. that long-term, epidemiological studies be funded in recognition of the nature of the aging processes and age-related diseases, with emphasis placed on studies related to environmental considerations
3. that basic research about the process of aging (and successful aging) be encouraged, in addition to research on disease entities.

To facilitate the implementation of these recommendations, this subcommittee also recommends to the Medical Research Council that it bring these recommendations to the attention of the Minister of Health and Welfare Canada so that research in the area of aging and mental health be given an appropriate high priority. The purpose of this overall recommendation is to improve the quality of life of the elderly while simultaneously reducing the cost of health care. This motion goes hand-in-hand with the recent decision in the United States to declare the '90s the "Decade of the Brain". A similar Canadian initiative would support the need for collaboration in this area among scientists and related health professionals in these and other countries committed to supporting health research.

Canada has an evolving scientific base, (particularly in the neurosciences) sophisticated technology and esteemed expertise across a broad range of disciplines, and is capable of making important contributions to international progress on aging and mental health.

The issue is urgent; the time to act is now.

Keynote Address

Dr. Beck opened his keynote speech with reference to the prevalence of "ageism" in Canada and the United States and the need to address these stereotyping myths surrounding old age. He also suggested a subtitle for his presentation: "How does one redirect talented faculty or private sector persons to new efforts in aging research?" The following is a summary of his remarks at this workshop.

Ageism: the profound prejudice toward the elderly, which is found to some degree in most people living in Canada and the United States. *

Setting Priorities in Aging Research: Aging and Mental Health-The Silent Epidemic

Dr. John Beck
Professor of Medicine
Director, Multicampus Division of Geriatric Medicine
University of California, Los Angeles

Policy issues concerning the development of educational and research programmes and systems of care for the elderly are becoming a priority for many industrial nations. The demographic transition that has produced a substantially increased proportion of elderly has ushered in an era of greater concern for older persons. Declining birthrates together with modest increases in longevity contribute to this concern. Projections for the year 2000 predict 3.9 million Canadian elderly, approximately 17 per cent of the population. Around 2030, when the tail-end of the "baby boom" (births of 1946 to 1966) reach age 65, the elderly are projected to be 6 million strong, or a minimum of 21 per cent of the population.

Although the term "elderly" is customarily applied to people more than 65 years old, those 75 to 85 years are referred to as "aged" and those 85 years and older as the 'very old' or the "old-old".

In Canada, the growth of the population aged 80 and older has been even more dramatic than that of the 65 and over population. In 1901, fewer than 40,000 Canadians were aged 80 and older; by 1981, 451,000 were in that age group. Projections envisage a doubling of the current size to just over 1 million by 2021. These are important figures because the prevalence of chronic disease and disabilities and the concomitant utilization of health and social services increase rapidly in the old-old.

* Sidebars (italics) are quotations from papers presented or discussions held at this workshop.

Several demographic factors have important influences on the overall health of the elderly population, their utilization of health services and their contribution to health care expenditures. Life expectancy has increased dramatically in both Canada and the United States. The survival curve for North Americans is approaching a rectangular shape, so that although the overall life expectancy may or may not further increase substantially, the number of people surviving to old age will greatly increase. Despite some evidence that the overall morbidity in the population is decreasing, illness and disability increase with increasing age. This is especially true in those persons over the age of 75 or 80 in the current cohort of older persons.

Thus, with the aging of the population and continuing survival gains, the national implications of the growing number of functionally compromised persons are substantial. To avoid these enormous increases in the size of the dependent population over the next 50 years, active or functional life expectancy must be extended, that is, the period of dependent existence must become progressively shorter.

To achieve this goal, we need to examine the impact of those diseases or problems that contribute epidemiologically and to the greatest degree to the development of disabilities. In addition, we need to examine the impact of further efforts in preventive health practices among older persons. Recent evidence suggests that lifestyle behaviours that promote physical activities such as exercise can increase older adults' functioning, even in the face of existing medical conditions. In terms of this symposium's theme, "Aging and Mental Health", a series of mental health problems which contribute in a significant way to functional decline, the three most prevalent being the dementing diseases, depression and Parkinson's disease.

An estimated 15 per cent of all older people living in the community and an astonishing 50 to 70 per cent of those living in institutions have serious mental or emotional problems. Mental disorders are one of the principal causes of disability among the elderly. In addition, mental disorders may complicate the health status of those elderly with other major physical problems. Mental health problems common among the elderly include depression, anxiety states, paranoia, alcoholism and other drug abuse, as well as reversible and irreversible dementing illnesses.

Among older people in Canada, the prevalence of dementia of the Alzheimer's type may be as high as 15 to 30 per cent among persons 80 years of age and older. The incidence of this disorder rises dramatically with age.

The so-called organic mental disorders (e.g., Alzheimer's Disease) are the most prevalent mental health problems among older people and the primary reason older individuals complain of memory loss. These disorders are also the most costly, both in terms of financial resources and the burden placed on the family and the community.

Although the dementing syndromes can derive from a number of patho-physiologic entities, the common parameter that characterizes them is the decline from previous intellectual functioning.

Among the affective disorders, depression has been strongly associated with the aging process. Many older people suffer symptoms that, although they do not fit the classic criteria for depression, yet they are afflicted with loneliness, discouragement and feelings of worthlessness and uselessness that interfere with their functional capacity.

Among medically ill, hospitalized older patients, the rate of significant depressive symptoms averages 35 to 40 percent.

All studies to date emphasize the relationship between major depression and chronic health problems. Several recent studies also indicate that the impact of depression has been greatly underestimated. These studies resist the common tendency to regard older persons with depressive symptoms as only slightly ill or even not ill at all. These results suggest that depression may be more like a major medical condition in its disabling effects than has previously been appreciated and thus represents one of the major causes for functional disability in older persons.

One study in the USA found that the impact of depression on a patient's ability to carry out routine activities such as climbing stairs, walking, getting dressed, working and socializing with friends has been greatly underestimated.

The U.S. federal government spends only a few cents for research per dollar of patient care on fatal or functionally disabling diseases such as cancer, heart disease, diabetes, stroke, Alzheimer's disease and emphysema, while spending more than $2 on AIDS research for every dollar of AIDS patient care.

In reviewing the problem, it becomes apparent that if we are to reduce the prevalence of the common mental health problems of the elderly, and thus slow their rate of functional dependency, we must direct a great effort towards research. Used in its broadest context, research will lead us to a better understanding of the etiology, pathogenesis, appropriate diagnostic interventions, treatment and prevention efforts of these mental health problems.

Toward a Solution

The goal of research on aging, whether it be biomedical, clinical investigative or of a health services type, is to prolong the useful and active lives of the elderly as well as to raise the quality of their lives, thus reducing periods of functional disability. This goal can be accomplished through an understanding of the normal processes of aging, the aging of the nervous system, the nature of the diseases and problems common to the elderly, and the appropriate diagnostic, therapeutic and preventive strategies for reducing functional disability.

- If investigations are to be successful and directed at a reduction in functional disability, they must be carried out at many levels-molecular biological, cellular, tissue, organ, organ system, individual, community, and the population as a whole.
- There must be a redirection of the academic community and private industry toward new research activities in aging and mental health.
- Governments and private industry must redistribute their resources to foster this redirected research effort. It is becoming clear that the difficult questions about health care spending, including health research, will have to be examined and debated. Resources are scarce and must be allocated responsibly across a myriad of opportunities within the health sector. Resource allocation is a particularly important role for government, in light of the fact that aging-related mental problems are largely a silent epidemic.

Canadians have been at the forefront of major progress in mental health research. They also face significant opportunities for additional contributions through

- combining population and molecular genetics to yield important information about the causes of and susceptibility to this group of diseases
- exploring the possibility of improving the functioning of the cognitively impaired with the use of drugs and other chemical agents
- transplanting nerve cells into the brain to innervate previously damaged regions of the brain
- exploring psychiatric conditions of the elderly in general, and depression in particular, from the molecular biological level to the development of rational therapies and the most appropriate sites of management of these conditions.

A few new research avenues are open to the special talents of Canadians:

- exploring specific proteins derived from genes by virtue of abnormal processing in the central nervous system and using these proteins in further understanding the etiology and evolution of many forms of mental health disorders
- investigating the roles of environmental toxins, industrial toxins and toxic substances found in the brain, and how these lead to chronic progressive neurological and behavioural dysfunctions over long periods of time
- elucidating functional relationships among the immune system, the endocrine system and the nervous system
- clarifying the role of growth factors capable of promoting cell regeneration, including nerve cell regeneration and blood vessel proliferation
- clarifying the relevance of the developments in imaging and spectroscopy to our understanding of the mental health problems of the elderly
- continuing molecular biological research into the identification of the defective gene site.

Conclusion

Canada has a rapidly evolving scientific base, sophisticated technology and expertise across a broad range of disciplines. We can make important contributions to the international body of knowledge on the brain and the aging process. Canadian expertise ranks among the best in the world in many of these areas.

Canada's universal health care system greatly facilitates the study and treatment of patients with mental health problems, as well as their long-term follow-up. Thus, there are unequalled opportunities for the development of specific disease-oriented research teams. These teams could be based in the hospital, university, community or some combination of the three. Multidisciplinary and interdisciplinary teams of this nature must operate outside the traditional departmental and geographical barriers. These teams may require members whose expertise is wide-ranging, perhaps including mathematical modelling, the information sciences, radio-chemistry, health services research or one of the many other disciplines not traditionally viewed as being part of the medical establishment.

Themes

Molecular Biology

Chairperson: Dr. Robert J. Dunn
McGill University
Rapporteur: Dr. John Roder
University of Toronto

Presentation Summaries

A molecular genetic approach to human diseases is a key avenue for breakthroughs in our understanding of pathogenesis, which will in turn lead to improved diagnosis and therapy. Two complementary approaches for study of the molecular biology of biological systems were presented at this workshop.

Cystic Fibrosis: Molecular Genetics
Dr. Jack Riordan
Hospital for Sick Children

Dr. Riordan presented the work from the Toronto Cystic Fibrosis research effort, illustrating the power of the genetic mapping approach. The diverse and variable symptomatology of cystic fibrosis had frustrated researchers attempting to identify the primary defect for about three decades. However, in the 1980s intensive efforts were focussed on two areas: the chromosomal localization of the gene harbouring the mutations; and the defective regulation of ion transport across epithelial linings of affected tissues. These efforts eventually led to the identification of the gene defect. When current efforts to identify the remaining mutations in this gene are completed, screening with genomic fragments obtained by chromosome mapping should begin to help in the detection and management of the disease population.

Cystic Fibrosis is the most common fatal genetic disease among Caucasian populations.

The structure of the protein products of genes will be critical in designing pharmacological agents for therapy. We need to enhance this strength in Canada.

The predicted properties of the gene product, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) which is only expressed in transporting epithelial cells, fit well with previous knowledge of this physiological defect. Studies of the protein structure-function relationship and control of its expression have begun with the aim of developing therapeutic strategies based on the replacement, modulation or circumvention of the defective protein.

Because the regulation of epithelial transport systems is fundamental to the function of many body tissues, the next phase of research on CFTR may provide insights into some of the underlying molecular mechanisms, in addition to realizing clinically motivated practical goals.

Molecular Biology of the Action Potential
Dr. Robert J. Dunn
McGill University

Dr. Dunn presented an overview of the molecular biology of ion channels, illustrating the direct application of molecular genetic methods to specific functional elements in the nervous system.

Ion channels are proteins which mediate ion fluxes during nerve signalling. Recently, the genes for several of these proteins have been cloned, revealing both a diversity of channel subtypes, and a surprising amount of homology between different channels. Although detailed structural analysis is still a challenge for the future, the analysis of site-specific mutations introduced into channel genes has begun to identify critical functional motifs. Cloned ion channel genes have been expressed in both frog oocytes and in animal cells in culture. These systems provide experimental approaches for investigations into ion channel regulation and drug-channel interactions.

It is difficult to repair a biological "machine" if one does not know how it is put together. This requires an understanding of the genes that are induced and how they are regulated as well as an understanding of cell lineages, developmental pathways and the complex cell-cell interactions that occur.

Key Discussion Issues and Questions

- How can Canada build on its proven strength in human genetics as indicated by the recent cloning of the genes for muscular dystrophy and cystic fibrosis, and by the recent award of a network of Centres of Excellence in genetics?

There are two primary research areas that need funding: those with a genetic etiology, such as Alzheimer's, and those that are multigenic and more complex such as Parkinson's and Schizophrenia.

- How can we recruit young Canadian scientists for training in cloning disease loci on the basis of chromosomal localization?

We need more young people trained in molecular biology who are linked with the centres that have expertise.

- Is aging stochastic, genetic, epigenetic or some combination of these?

Everyone here talks about diseases of aging. There's very little talk about the real biological cause of aging or whether there are one, two or three genes or a hundred or a thousand, or how aging cells divide.

We need more serious research on the real biology of aging, not simply on the diseases of aging. These are two distinct questions.

- The more complex diseases require a broad-based approach. Two levels are required. The basic mechanisms underlying neural function and the biology of aging need to be understood before diseases in these systems can in turn be understood. In addition to the reductionist view, we need a more comprehensive approach to elucidating the molecular pathology of human neurodegenerative diseases.

With the advent of transgenic animals, a vertically integrated approach from basic molecular to human disease is now feasible and will lead to exciting breakthroughs.

- How can we create vertically integrated approaches to research problems-approaches that include molecular biologists, pathologists, clinicians and others?

It is recommended that

1. directed training programmes be established in the cloning of human disease loci

2. a five-year scholarship and attached research grants be created to encourage young molecular biology trainees to move into the field of aging and neuroscience

3. one national transgenic laboratory be established that is devoted to genes important in aging, and neural development and function

4. one national lab be established for protein structure devoted to proteins of importance in aging and mental health

5. research centres devoted to diseases of aging and mental health establish a training budget for recruiting

6. funding be developed for more MRC programmes in aging and neural function which take a vertically integrated approach to the problem

7. funding be developed for national tissue and DNA banks for disorders with a clear genetic component and a unique Canadian aspect that is not duplicated in other countries; such funding also be developed in conjunction with participating international banks.

Environmental Toxicology

Chairperson and Rapporteur: Dr. Theo P.A. Kruck
University of Toronto

Presentation Summaries

In this theme area, workshop participants discussed the effects of recently recognized environmental toxins affecting the central nervous system. The current state of knowledge on correlations between exposure and onset of disease conditions was considered, with emphasis on diseases where environmental exposure has been implicated. Of special interest was the phenomenon of lengthy time intervals between exposure to putative toxins and the delayed onset of the pathogenic process.

If we are going to address the time lag problem, we need to tap other related longitudinal study information bases. We also need to increase our emphasis on basic research so that we can create a system for studying long-term follow-up on initial application of toxins.

Because Alzheimer's disease (AD) and possibly amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have these time delays, research is generally limited to retrospective and epidemiological studies. In spite of the apparent difficulties, and because of the looming immense social cost of AD, it is necessary to generate an accelerated research climate.

There is a glaring lack of knowledge about the toxicology of natural and novel organic synthetic compounds.

The etiology of AD is still uncertain despite intensive investigation of a variety of pathological and biological phenomena. Genetic and environmental causal factors have been postulated. Considerable evidence points to aluminum as a potent neurotoxin that may play a role as an essential co-factor in the pathogenesis of the disease.

Questions remain: How does aluminum or other toxins or agents get into the body? How do they eventually act on neuronal nuclear chromatin, a site of toxic activity? Why do some individuals appear to have better rejection of toxic agents than do others?

Aluminum and the Aetio-Pathogenesis of Alzheimer's Disease
Dr. W.W. Pendlebury
University of Vermont College of Medicine

Progress toward establishing the etiology of AD has been slow: because of the lack of appropriate animal models, AD research is centred on scarce human postmortem material. Dr. W. Pendlebury, whose research interest includes physiological aspects of aluminum toxicity and AD, presented work on an AD animal model involving rabbits. He showed similarities and dissimilarities in pathology and behaviour characteristics between aluminum-intoxicated rabbits and the characteristic degenerative process in AD patients.

We need a staged approach from tissue culture or test tube through to suitable animal models that mimic the human condition.

Uncommon Plant Amino Acids as Environmental Neurotoxins
Dr. Charles Allen
New York State Department of Health

Amyotrophic lateral sclerosis, a rapidly progressing fatal disease with no known cure, was discussed by Dr. Allen. This motorneuron disease occurs with low frequency on the North American continent, but there are areas of high incidence of this disease in the Pacific where it often occurs in combination with Parkinson's dementia syndrome. Again, the etiology of this disease is not known, but there is strong evidence linking environmental factors, such as dietary habits, to this disease. Alternatively, aluminum in combination with low calcium ingestion, has also been suggested as playing an important role. Genetic predisposition has been discounted for lack of evidence; however, other environmental or yet unidentified plant toxins may be discovered in the future.

We need to find disease foci in other areas of the world and to collaborate internationally.

Key Discussion Issues and Questions

- The fiscal costs of AD, ranked fourth among causes of death, are staggering. There are now 4 million cases of dementia in the United States, of which approximately 70 per cent are diagnosed as AD patients. In Canada, we are dealing with an AD population of approximately 300,000. There is currently neither a treatment nor a cure for this slowly progressive and ultimately fatal disease.

  As a first step, finding a treatment that shortens the stay or delays admission to chronic care facilities by one year will permit an annual fiscal allocation of $1 billion for medical research, bringing Canada's research spending closer to that of other developed countries and giving a much needed boost to the Canadian medical research.

At $33,000 (1989) per patient per year in an institution and with an average stay of 3 years until death, the cost of AD will amount to $3 billion over the next 3 years; if the entry into the disease state remains constant, it will cost the Canadian taxpayer $1 billion per year thereafter.

We cannot rely on other countries to guarantee essential discoveries. Canadian discoveries guarantee accrual of patent fees which might flow otherwise to foreign countries-another reason to invest in Canadian research.

- Research is needed on the lengthy time interval between exposure to toxins and the onset of AD and ALS.

- How can we assemble comprehensive multidisciplinary teams of scientists who are able to address the multi-faceted problems in environmental toxicology?

We need intensive collaboration among industrial hygienists, basic scientists and epidemiologists. We also need collaboration among the drug companies, industries and the epidemiologists.

There is a lack of sufficient knowledge of chemicals with toxic potential such as aluminum, and especially of the role of co-factors in mobilizing to toxic activity otherwise benign environmental substances.

- Four epidemiological studies have suggested a correlation between aluminum in drinking water and an increased risk of developing AD pathology. Animal studies have firmly established the ability of aluminum to cause neurological lesions similar in some respect to those found in AD. Results from patient treatment studies show that aluminum can be removed from the brains of AD patients.

- Strong evidence for the etiology of ALS is missing, although there are large populations of affected individuals amenable to scientific investigation. Following through on this would require expanded international collaborative research.

It is recommended that

1. because AD shows a link to environmental factors, epidemiological studies be instituted to characterize the extent of the disease and the clustering and correlation between exposure and increase in risk; this approach is also important for establishing the extent of toxic responses from exposure to known and new chemical compounds in the workplace

2. the genetic component in AD be evaluated at the level of DNA and transcription- and translation-related processes, in particular, the following basic research questions be addressed:

   - Is there an AD gene?
   - Is there a genetically controlled process that regulates the entry of toxic agents such as aluminum to or from cellular compartments?
   - Are there events at the molecular (DNA) level that can be modulated by environmental input to start a process of metabolic changes leading to cellular atrophy and cell death?
   - Are there cumulative events that must reach a threshold before significant alterations in metabolism occur to cause cell death?

3. research be conducted

   - to identify or develop chelators that are effective in vivo and have minimal side effects
   - on the bio-availability of aluminum in foodstuffs and the environment
   - on the various forms of in vivo transport and metabolism

4. a staged approach from tissue culture or test tube to suitable animal models be established

5. the urgency of finding a cure or treatment for AD be recognized and long-term funding be provided to accelerate the development of multi-centre research groups devoted exclusively to AD research

6. funds be provided to ensure an appropriate emphasis on basic research

7. multidisciplinary teams be created consisting of basic researchers, biochemists, molecular geneticists, pharmacologists, clinicians, epidemiologists and statisticians.

Neuroregeneration

Chairperson: Dr. Albert Aguayo
McGill University
Rapporteur: Dr. Lisa McKerracher
McGill University

Presentation Summaries

To develop strategies to deal with the sociological and clinical implications of an increasingly aged population, it is necessary to understand the aging process. One important aspect of research in aging and mental health is to investigate the cellular processes that are involved in normal aging and age-related diseases of the nervous system.

Alzheimer's Disease and Animal Models
Dr. Donald L. Price
Johns Hopkins University

Dr. Price emphasized that cellular changes in specific neuronal populations may underlie the memory and behavioural impairments associated with AD. Dr. Price described the neurofibrillary accumulations of cytoskeletal proteins and the amyloid depositions that are the hallmark of AD. He also pointed out that the same morphological structures begin to appear in the brain during normal aging.

Rhesus monkeys have a potential life-span of 30 years, which is approximately equivalent to humans of 90 years of age. These monkeys develop age-associated memory impairments as well as in the structure of the brain abnormalities resembling those occurring in AD.

He then described his work with aged Rhesus monkeys. This work should elucidate clinical and pathological correlations between morphological alterations and cognitive impairments.

Regeneration and Connectivity of Injured CNS Neurons

Dr. Albert Aguayo
McGill University

Dr. Aguayo discussed how approaches used to investigate injury and regeneration of mature mammalian neurons may help provide strategies that relate to degeneration of cells within the central nervous system (CNS). Neuronal interactions with their environment play a critical role in successful regeneration of neurons within the CNS. Given the appropriate environment, injured CNS neurons will regrow and establish functional synapses that persist for the life of the animal. However, the injured neurons that do not grow and reconnect with target tissues degenerate and die over a period of several months. An understanding of the parameters involved in determining whether a neuron regenerates or fails to regenerate after injury will better our understanding of the processes involved in neuronal degeneration.

The experiments and technology used for investigating cell biology need to be integrated as tools for unravelling aging and pathology and for looking at normal aging within neurons.

Key Discussion Issues and Questions

- How can we address the serious lack of work bridging the molecular and cellular approaches to understanding nerve cells and the study of aging? The molecular approach has revolutionized many fields of science, such as cancer research, and we need to bring studies of neuronal aging to this level of understanding. Although no concrete solutions were proposed to bridge the gap between the cell and molecular approaches to the study of aging, another workshop has been set up to address the specific issues raised at this meeting.

Cytoskeletal changes which follow injury within the CNS may influence the neuronal degeneration which follows, and may, in fact, precede the degenerative changes.

- It is important to understand the cellular changes that may precede the degeneration of neurons.

- Culture models would be useful in addressing the molecular changes that accompany aging, a drawback of the in vivo systems currently being used.

- In situ studies are needed to define questions which are relevant to aging, but better approaches are needed to get to true cause and effect relationships.

- There is little financial incentive for scientists in related areas to examine how their existing work could contribute to knowledge about the aging process.

It is recommended that

1. funding incentives be created to encourage scientists in related areas to examine their current work for its relevance to aging and mental health

2. a multidisciplinary approach be taken to the discussion of problems related to aging by bringing together cell and molecular biologists from within the neurosciences together with scientists working on other areas of research. Such a workshop would be useful to help bridge the gap between cell and molecular biology

3. clinically evaluated human material be made readily available to allow some of the hypotheses generated with animals or in vitro models to be tested.

Neurochemistry/Animal Models

Chairperson: Dr. Patrick L. McGeer
University of British Columbia
Rapporteur: Dr. William G. Tatton
University of Toronto

Presentation Summaries

The parallel application of neurochemistry to the examination of human postmortem brain tissue and animal models of brain dysfunction has generated most of our current concepts for the defective molecular and cellular mechanisms underlying neurological disorders. It has also led to effective treatment of some common brain diseases.

The contributions of neurochemistry to the therapy of Parkinson's disease have been particularly dramatic. The discovery of decreased striatal dopamine in the brains of Parkinson's patients led directly to L-dopa replacement therapy, which has not only vastly improved the quality of life of Parkinsonian patients but has also greatly reduced the overall cost of their care. Most recently, the scientific activity in response to the discovery that agents like 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP) causes parkinsonism in humans and the investigations into MPTP's actions in animal models have provided a logical base for the use of *deprenyl* to treat Parkinson's disease. Clinical trials suggest *deprenyl* therapy has the promise not only of reducing the brain dysfunction consequent on the disease but also of slowing the underlying disease process itself.

It is important to note that Canadians have been at the forefront of much of this disease-related neurochemical research during the last 25 years.

Neurochemical analysis of human brains and animal models has fostered the generation of a number of testable hypotheses of underlying disease mechanisms that have been the driving engines in advancing our knowledge of neurodegenerative diseases. Notable among these hypotheses have been the cholinergic hypothesis in AD, the aluminum hypothesis for AD and the excitotoxin hypothesis for Huntington's disease and for amyotrophic lateral sclerosis.

An Overview of Neurochemical Changes in Neurological Diseases

Dr. Patrick L. McGeer
University of British Columbia

Dr. McGeer discussed a detailed timeline for the evolution of the neurochemically-based animal models that had been used to pursue the mechanisms of human brain dysfunction. Dr. McGeer noted that the contributions of animal models are likely to continue and will be expanded both by improvements in neurochemistry and by the combination of the traditional neurochemical techniques with the newer approaches that have grown out of fundamental biology in recent years. He emphasized that the use of monoclonal antibodies to identify and localize specific protein epitopes; the techniques for uncovering changes in gene expression in various brain disorders and the experimental manipulation of gene expression have particular promise when combined with neurochemical approaches. Neurochemistry in living animal models has become a practical reality with the sophisticated developments of brain microdialysis and in vivo electrochemical measurements, which will allow longitudinal examinations of neurochemical deficits.

Animal Models and Neurodegenerative Diseases

Dr. Paul Bédard
Hôpital de l'Enfant-Jésus

A good animal model of a particular disease should mimic as completely as possible the natural disease: One should observe the same pathological changes which should be followed by similar biochemical alterations, and cause a similar clinical picture. The model should respond to the same drugs as the natural disease and the same side effects should be observed. Finally, and this is the most difficult condition, a good model should proceed from a similar aetiopathogenic mechanism.

Dr. Bédard clearly illustrated the strategy for the use of animal models in this presentation of the action of the Parkinson's inducing agent, MPTP. The first step is an attempt to reproduce the human condition of interest, either a disease or an aging process in an appropriate animal using mechanical, chemical, pharmacological or microbial tools. Critical to determining the similarity of the model phenotype to that of the human brain disorder are combined clinical, neuropsychological, pathological, electrophysiological and biochemical examinations. Several other presentations to the workshop demonstrated models in which phenotypic details of specific brain disorders were replicated in animal models. Once the animal models have been phenotypically validated, they then can be used to work out the molecular and cellular basis of specific defects and are invaluable in the development and testing of therapeutic interventions. To date, the animal models have contributed significantly to procedures for controlling brain disorders. It is hoped that we are entering an era in which curative interventions are increasingly likely.

Key Discussion Issues and Questions

- Dr. Bédard illustrated what might be termed an "outside-in" approach. That is, a clinical defect and its attendant physiological abnormalities were defined and the chemical changes underlying the abnormalities were pursued in the hope of uncovering the genetic, microbial or toxic components of the disease etiology. With the emergence of newer, genetically-based techniques, one can potentially uncover abnormal gene sequences in the hope of determining the proteins that are abnormally produced. One can subsequently uncover the basis for the resultant physiological and clinical defects in an "inside-out" manner.

  In the future, these strategies will most often be used in concert rather than separately. Brain disorders based on a single locus genetic defect will be most susceptible to the "inside-out" strategy, while multi-gene and toxically induced disorders will more easily yield to an "outside-in" approach.

The implementation of both the "outside-in" and "inside-out" biomedical strategies for research into brain aging and mental health will require interdisciplinary collaborations among scientists with widely ranging skills, including molecular biologists, neurochemists, physiologists and clinicians.

- How can we ensure that biologically-oriented research is implemented through cooperative efforts by epidemiologists and health care providers so that it is effectively focussed on specific problems related to brain aging and mental health?

Methods for fostering effective interdisciplinary research must be at the heart of a national programme for research into brain aging and mental health.

- Although Canada has a relatively strong neuroscience research community, and although Canadians have been at the forefront of disease-related neurochemical research during the last 25, the dwindling numbers of research trainees over the last few decades will result in marked shortages of all scientists, especially after 1995.

The potential societal problems associated with brain aging are of such a magnitude that a fixed percentage of the federal budget for hospital care (e.g., 1/2 of 1 per cent) should be devoted to research into brain aging and mental health.

Once the phenotypic characteristics of an animal model have been verified, that model provides an essential tool for the development of therapeutic strategies. Examples of successful programmes in the USA are the maintenance of aged isogenic mice by the National Institute on Aging and the provision of aged primates by the former National Center for Primate Biology (now the Regional Primate Research Center at the University of California at Davis).

- How can Canadian scientists have easy access to high-quality and uniform animal models, when we do not currently participate in breeding and maintenance programmes for aged animals?

It is recommended that

1. collaborative, interdisciplinary approaches to research be a central focus in future granting processes

2. funding be directly targeted on brain aging and mental health so that both experienced and newly trained Canadian neuroscientists are attracted to this area of research

3. breeding and maintenance programmes for high quality and uniformly aged animal models be established in Canada

4. multidisciplinary forums (such as this one) for scientists interested in brain aging and related problems be a frequent and major component of a national research programme.

Psychogeriatrics

Chairperson: Dr. Marie-France Rivard
Royal Ottawa Hospital
Rapporteur: Dr. Carole Cohen
Sunnybrook Medical Centre

Presentation Summaries

A great deal has been accomplished over the last ten years in psychogeriatrics in the development of clinical services. We now need to look beyond diagnosis and target research in a more specific way. In his paper on depression, Dr. Nair described the major issues related to research in the elderly and made suggestions for new strategies. Dr. Marie-France Rivard provided an enlightening overview of Canadian clinical research in geriatric psychiatry.

Research on Depression in the Elderly: Present and Future
Dr. N.P.V. Nair
Douglas Hospital Research Centre

Depression is a common psychiatric disorder in late life. In community samples, the prevalence of major depression is 2 to 4 per cent and that of less severe forms of depression ranges from 5 to 40 per cent. Patients with late onset depression may, however, be very different in clinical manifestations, course, family history, outcome and biological parameters from patients who have recurrent depression with an onset in younger years. It is also not altogether clear that what we have learned about the neurobiology of depression in the younger patient is relevant in the older patient. Consequently, the study of depression in late life can be complex and may require some novel approaches in the future.

One of the factors complicating research in this area is the lack of adequate diagnostic criteria for depression in the elderly. The existing schemata are too narrow and do not take into account that many elderly patients present with atypical features and often have more somatic and cognitive symptoms than affective ones.

Another interesting and important area of research in the elderly relates to the co-existence of dementia and depression. Cognitive disturbances are often seen as concomitants of depression. They may be quite generalized and global and correlate with all aspects of the depression, not just energy level or drive. Treatment of the depression improves both the depression and cognitive impairment, although the two groups of symptoms may, in fact, improve separately. In addition, it is quite common to see a depressive illness in the face of dementia of the Alzheimer type, especially in the early stages. Some have hypothesized that this co-existence is not due to random association, but to a clinical and neurobiological association between the two disorders.

Most neurologists in Canada are working outside the geriatric community; we have to look at ways to bring them inside.

Finally, treatment and outcome research is complicated by a number of factors in the elderly patient. Not only are the treatment groups heterogeneous, but patients often have physical problems and are on other medications that may interfere with drug studies. Pharmacokinetics are also altered in the elderly and this must be taken into consideration in the design of research protocols, as antidepressant drugs are the mainstay of treatment. Many innovative treatments have been tried and studied in the elderly, including vitamin E, lithium, new MAO inhibitors and the combination of nootropics and antidepressants. However, in general, drug treatments, pharmacokinetics of antidepressants and drug interactions have not been studied adequately in this population.

Future research studies should be longitudinal in nature and include cohorts of young depressives, early onset elderly depressives, late onset elderly depressives, and age- and sex-matched controls. These studies should carefully document physical and neurological disorders, neuropsychological status and a variety of biological markers to provide a more complete picture of the clinical course, etiology and outcome of depression in the elderly.

Sampling of Canadian Clinical Research in Geriatric Psychiatry

Dr. Marie-France Rivard
Royal Ottawa Hospital

A telephone survey of Canadian Geriatric Psychiatry programmes was conducted in November and December, 1989. A programme director or designated person involved in clinical research was asked to list clinical research projects that are underway or recently completed in their programmes. Six programmes were surveyed, including University of British Columbia, University of Western Ontario, University of Toronto, McMaster University, University of Ottawa and McGill University.

The sampling concluded that clinical research projects currently exist in the following six areas.

- epidemiological studies
- psychometric and neuropsychology research
- studies of difficult clinical problems
- evaluation of clinical services, treatment methods and educational methods
- pharmacological studies
- pharmacokinetic studies.

Canadian researchers are encountering several problems in these studies

- establishment of critical clinical base services
- recruitment of clinical researchers
- ethical issues with respect to competency to consent and participate in research when one suffers from dementia or other severe psychiatric illnesses
- designing scientifically sound research projects on populations with multiple diseases such as problems in generalization
- neglect of some areas due to difficulties in obtaining consent, addressing ethical issues, lack of interest or supportive clinical resources, as in research on paranoiac disorders or alcoholism.

Key Discussion Issues and Questions

Behavioural neurologists are working with neuropsychologists and geriatric psychiatrists but other neurologists are not routinely doing so and need to be encouraged.

- How can the neurosciences be integrated into research in psychogeriatrics?

- Future research in neuropsychology must go beyond diagnosis and look at more specific areas of deficits.

- In what ways can the training of researchers, particularly geriatric psychiatrists, be improved?

- How can collaboration among all of the disciplines within aging and mental health be improved?

We need more research on research methodology.

- How can existing leaders in the field be encouraged to foster research?

- In what ways can geographically isolated centres be supported, such as through development grants, multi-centre studies, use of local features or resources?

Priority should be given to research that is of high quality; multidisciplinary and collaborative and has established clinical value.

- How can research be kept clinically relevant?

It is recommended that

1. a person or a committee at MRC be charged with a mandate to encourage development of research in the area of mental health and aging, including clinical research; the task of this person or committee is to do an inventory of what exists, look at what needs to be done and create opportunities for scientists to meet and develop links through an ongoing forum

2. MRC set up a special competition for integrated multidisciplinary research to address the diagnosis and treatment of major illnesses, including dementias and related disorders, affective disorders and the neuropsychiatric illnesses which significantly impair the quality of life of elderly patients

3. research on successful aging be developed to learn strategies for prevention of illness, early identification of illness and identification of risk factors

4. training in research should be encouraged through MRC by targeting post-doctoral fellowships, and scientists' awards for research in mental health and aging

5. collaborative, longitudinal studies include cohorts of young, early onset elderly, late onset elderly in the state of depression, as well as age- and sex-matched controls

6. neuropsychiatric expertise should be included in the design and implementation of basic epidemiology, neuroscience and molecular genetic studies so that appropriate populations are accurately defined and understood

7. MRC bring the recommendations of this meeting to the attention of the deans and chairpersons of appropriate departments across Canada and encourage them to compete for the programmes and targeted research funds mentioned previously.

Epidemiology

Chairperson: Dr. Denis Gauvreau
Institut national de la recherche scientifique (INRS-Santé)
Rapporteur: Dr. Alexander MacPherson
McMaster University

Presentation Summaries

Discussions on the epidemiology of disorders of mental health in the elderly was enlightened by two keynote papers. Dr. Gerry Hill presented information on the present and future demography of the aging population. Dr. Denis Gauvreau looked at one specific condition, Alzheimer's disease, examined the methodological problems involved in its study and recommended strategies for dealing with some of these problems.

The Epidemiology of Aging in Canada
Dr. Gerry Hill
Laboratory Centre for Disease Control, Ottawa

We are living in a golden age in which mortality is falling in both sexes at all ages.

Dr. Hill indicated that the remarkable reduction in mortality rates at older ages will change the pattern of disease in Canada considerably, not least in the area of mental disorders. Currently, 11 per cent of the population is elderly (age 65 and older), but they account for 37 per cent of the hospital days attributed to mental disorders. In addition, the prevalence of mental disorder, especially cognitive impairment, among the 160,000 residents in homes for the aged is considerable, over half in some surveys.

Because it is projected that the proportion of elderly will more than double over the next 50 years, the provision of psychiatric care for them, in particular for organic psychoses, is a daunting problem. Solutions in terms of new methods of prevention and treatment are hindered by the almost complete lack of epidemiological data on the distribution of and risk factors for dementia and related syndromes in Canada.

Dr. Hill suggested that it makes biological sense to study trends in successive cohorts of individuals rather than secular changes in age-specific rates. This was done by fitting Gompertz functions to mortality data. Results from this study show that recent cohorts are aging less sharply. Assuming the Gompertz regression holds, among the most recent cohort of elderly males 17 per cent will reach age 90 and 2 per cent will become centenarians. The corresponding proportion for females are 37 per cent and 10 per cent respectively-truly remarkable statistics.

The Gompertz function is a linear function of the logarithm of the mortality rate with age.

Dr. Hill went on to discuss some of the gaps in epidemiological studies. He described the Canadian collaborative study, a major component of the Seniors' Independence Research programme. The objectives of the Canadian collaborative study are

- to estimate the prevalence of dementia, and in particular, dementia of the Alzheimer type among the elderly in each of the five regions of Canada and to estimate the burden that this produces for caregivers
- to determine the risk factors for dementia of Alzheimer type in Canada and the proportion of the disease attributable to each factor
- to create a network of researchers and a uniform data base to foster further studies of epidemiology of dementia in Canada.

This study will involve a survey of a representative sample of 12,500 elderly Canadians. Those with positive tests of cognitive impairment will be examined clinically. Positively diagnosed subjects will be incorporated into case control studies.

Epidemiology of Alzheimer's Disease: A Biologist's Point of View

Dr. Denis Gauvreau
Institut national de la recherche scientifique
(INRS-Santé)

Dr. Gauvreau described AD as the most important and prevalent neurodegenerative disease affecting the aged. He identified four methodologic issues in the study of dementia of the Alzheimer type in the elderly:

The lack of a clear operational definition for this disease; the absence of animal models; the occurrence of apparently sporadic and familial cases; as well as the contribution (in all likelihood) of aging phenomena as etiological co-factors represent some of the principal key premises in structuring research models or protocols.

- the problem of distinguishing aging itself from disease processes that accompany aging
- the uncertainty of clinical diagnosis
- the lack of congruence between clinical status and neuropathological findings
- the difficulty in obtaining disease free controls, that is, the necessity of distinguishing between disease-free and disease factor-free controls.

In view of the fact that many of the age-related diseases may rest on multifactorial matrices, Dr. Gauvreau suggested that a multidisciplinary approach based particularly on the combination of genetics and epidemiology would offer the best chances of discovering valuable information.

Key Discussion Issues and Questions

Our group took considerable time to work towards a common inter-disciplinary language; it is clear that we need more interdisciplinary discussions.

- How can we develop a common interdisciplinary language for those involved in the field of aging and mental health?

- Strengths of epidemiologic research in mental health and aging in Canada:
  - although they tend to be scattered, there are a number of leaders in the field of epidemiology of mental illness and aging
  - the Canadian population has certain features that make it useful for longitudinal studies.

In some parts of Quebec, there are genetic histories going back many generations; in several parts of Canada, there are stable populations which permit longitudinal studies.

- Weaknesses of epidemiologic research in mental health and aging in Canada:
  - Canadian colleagues in this area meet only occasionally and because they are spread so thinly may not be used appropriately
  - there is inadequate funding for clinicians to participate in epidemiologic research or to use the epidemiologic method in evaluative research
  - there is no major academic focus in psychiatric epidemiology in the elderly, except perhaps at the University of Toronto
  - MRC seems relatively reluctant to fund evaluative research and epidemiologic studies.

- It is essential to address the differences between multidisciplinary and interdisciplinary work. On a multidisciplinary team, various disciplines work in parallel, contributing their skills to the solution of a problem. On an interdisciplinary team, the various disciplines and professions work together to create new theory or new approaches that transcend what each individual discipline has been able to contribute. Interdisciplinary work is particularly challenging. Our group emphasizes the need for interdisciplinary approaches to research.

- The evolution of our health care system is inevitably going to place increasing demands on both formal and informal caregivers of the elderly. We need to learn a lot more about the caregiver-patient team.

- As the work in identifying the cystic fibrosis gene has indicated, it is important to obtain biological specimens in population-based studies so that retrospective analysis is possible.

- There is a need for continuity in longitudinal studies to permit the use of established populations to develop a 10 year perspective; to permit the development of case registries, particularly for dementias; and to permit the development and maintenance of interdisciplinary teams.

We need to train more physician epidemiologists in this field.

There is a pressing need for appropriate evaluation. Even in drug trials, age constraints in the design often mean that new treatments are not evaluated in the elderly population who are the major beneficiaries.

By working together at this workshop, our group discovered just how difficult interdisciplinary work can be. We discovered that we have different definitions of epidemiology, that the things a biologist needs from epidemiology differ from the kind of classical epidemiology many of us have been taught. We found that although we are all associated with the Canadian dementia project, we all have different points of view about it.

It is recommended that

1. further interdisciplinary discussions be held following this meeting at a small national workshop involving biologists, clinicians and epidemiologists

2. a joint study be created (among at least psychiatry, neurology, geriatric medicine and neuropsychology) to establish diagnostic criteria and screening methods. While much of this can be done in the context of the national dementia study, it should be flagged for particular and ongoing attention

3. evaluation of methods of health care delivery to the elderly continue to be supported by appropriate granting agencies

4. caregiver research be recognized as a legitimate area for funding

5. interdisciplinary, epidemiologic 10-year continuity studies on the elderly be established at a minimum of two centres in Canada, one French and one English.

New Therapeutic Developments

Chairperson: Dr. Evert Vos
Ciba-Geigy Canada Ltd.
Rapporteur: Dr. Luc Vachon
Sandoz Canada Inc.

Presentation Summaries

Dr. Mondadori presented an overview of the structure and biochemical actions of piracetam and related analogues, and showed recent animal data obtained on these compounds using a step-down latency memory test. In Dr. Herrling's presentation, an overview of current knowledge on the excitatory amino acid receptors was given.

New Findings on the Mechanism of Action of the Piracetam-like Nootropics; a Potential Step Towards Improvement of Therapy?
Dr. Cesare Mondadori
Ciba-Geigy, Switzerland

Dr. Mondadori suggested that the mechanism through which nootropics of the piracetam type improve memory is still uncertain, and that recent observations indicate that interactions with steroids take place.

The results suggest that piracetam-like compounds exert memory-enhancing actions that are mediated through mechanisms involving the aldosterone receptor. The positive effects of these compounds are indeed counteracted by the pharmacological blockade of this receptor as well as by adrenalectomy, while corticosterone or aldosterone replacement reinstates these actions in adrenalectomized animals. The fact that the aldosterone receptor does not appear to mediate the memory-enhancing effects of cholinergic agents is indicative of some degree of specificity toward piracetam and its analogues.

The dependency of the memory-improving effects of the nootropics on steroids may help to explain why only a limited number of patients are responsive to treatment with this type of compound, that is, the therapeutic effects of the nootropics in patients may depend on their endocrine (steroidal) profile.

There is a need to test the biochemical actions of piracetam and related analogues using other paradigms, as well as for determining whether other systems, apart from steroids, might be involved in their actions.

Based on these findings, it was hypothesized that variations in individual steroidal profiles might explain the fact that only a limited proportion of patients tested with piracetam-like compounds display a positive response. The use of steroids as adjuvant treatment was proposed as a potential new mnemonic therapeutic approach.

Neurobiology and Clinical Applications of Modulators of Excitatory Amino Acids
Dr. P. Herrling
Sandoz, Switzerland

Dr. Herrling's presentation described the excitatory amino acid receptors, which are highly differentiated and appear to be exclusively located in the central nervous system. These include NMDA receptors (N-methyl-D-aspartate) and non-NMDA receptors (AMPA, kainate, and metabolic receptors).

The physiology and pharmacology of these three receptor types were reviewed. The ionic and biochemical events associated with their activation were presented, as were differences existing between the NMDA and the non-NMDA types with regard to their pre- and post-synaptic localization, as well as the electro-physiological effects that their respective agonists generate. The recent findings of nearly pure NMDA synapses was also mentioned.

New compounds that can exert modulatory actions on the excitatory amino acid receptors are currently being developed by various pharmaceutical firms, at both the basic and clinical research levels. These agents were reviewed for their potential therapeutic use in various diseases or conditions, such as epilepsy, migraine, brain ischemia, neurodegeneration and aging.

Key Discussion Issues and Questions

- Given the nature and severity of the problems forecast through demographic analysis within the aging community in Canada, the limited level of research activities in the area of aging and mental health needs to be addressed.

  On one hand, there are competent and experienced researchers and appropriate facilities to conduct high quality and competitive work at both the basic and clinical research levels in Canada. On the other hand, these resources are currently far too limited and somewhat diluted.

In the United States, the decade of the '90s has been named the Decade of the Brain. We need that kind of emphasis here in Canada.

- How can we increase the number of well qualified clinical researchers in aging and mental health in Canada?

- In the area of aging and mental health, Canada lacks the infrastructure of well organized societies (such as exist in other fields, for example, Canadian Cancer Society, Heart and Stroke Foundation, etc.).

- Three types of goals were proposed to give direction to research on the development of new therapeutic strategies. This grouping is based on the time expected until their respective achievement.

1. short-term goals:
- efforts should be aimed at optimally using existing therapies
- there is a need to develop consensus on the conceptual and methodological aspects that clinical trial designs should take into account as well as on treatment outcomes that can be considered relevant;
- research should attempt to identify biological markers for the various diseases and conditions that are associated with aging, on which our current knowledge remains limited.

There is an insufficient level of standardization for classification, diagnosis and assessment tools used in this area, thus limiting the interpretations that can be drawn from existing information.

More extensive studies in healthy elderly people could provide significant information.

Both mid-term and long-term goals are likely to be attained not only through the development of new pharmacological agents, but also through modifications in lifestyle or elimination of environmental factors.

2. mid-term goals:
- as a first step, mid-term goals should include the development of symptomatic treatments
- as a second step, therapeutic approaches should be developed that could modify the status and progression of diseases or conditions encountered in the elderly.

3. long-term goals:
- research should ultimately be aimed at developing strategies directly addressing the causes of diseases or conditions related to aging and mental health.

- Well defined review processes need to be established before long term (up to 10 years) research and then followed up thoroughly in the course of the research programmes.

It is recommended that

1. a special competition devoted to the field of aging and mental health be established within the granting agencies. The intent of this competition is not only to increase resources but also to improve the national infrastructure for this field

2. long-term grants be established to examine mechanisms that underlie the aging processes and age-related diseases

3. research and funding concentrate on priorities as outlined previously through short-term, mid-term and long-term goals, as well as on experienced research groups, taking into account Canada's relatively small population and available resources

4. collaboration with industry be increased from both a quantitative and qualitative standpoint so that government, academia and industry benefit from shared intellectual and financial resources.

Summation and Closing Remarks

Dr. Donald Baxter
Montreal Neurological Institute

Dr. Ian Rusted
Memorial University of Newfoundland

Until recently, we regarded the physical, intellectual and emotional problems of the elderly as almost inevitable and tended to think of the devastating consequences of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and other neurodegenerative disorders of the elderly as unavoidable. However, the explosion of knowledge in this area over the past dozen years is changing the way we think about these problems.

We are entering an era when there is a real possibility that although we may not be able to stop aging, we may be able to favourably influence many of the physical and intellectual problems of the elderly; to understand and control the depressive symptoms to which they are subject; and above all to understand and influence the development of Alzheimer's disease and associated degenerative problems.

The highly instructive and elegant presentations over the past two days of this workshop have indicated this potential progress. They have also pointed to the obvious conclusion that as research expenditures are increased, health care costs are often greatly decreased.

There are many strengths in Canadian research related to aging and mental health:

- a strong neuroscience community with research interests and skills relevant to aging and mental health
- Canadian neuroscientists who have a great deal of experience in multidisciplinary, disease-oriented research efforts
- the support of the MRC for their clinician-scientists' programmes and for neuroscience training programmes;
- our universal health care programme, which provides great advantages for solving the problems of research
- Canadian experience in funding research activities from individual project grants to programme grants and now the experience in funding research projects through networks and in association with industry.

It is encouraging to note that although seven specific subject areas were investigated with scientists from a number of disciplines, six common recommendations emerged in addition to the important recommendations specific to individual group reports.

1. Virtually all groups recommended that there be an individual or a committee named by the MRC to promote the development of a programme in aging and mental health. This programme would include clearly defined short-, mid- and long-term goals. All groups supported the suggestion that the result of this committee's work should be a proposal to government recommending that aging and mental health be made a priority research development area in Canada with the aim of improving the quality of life of the elderly and simultaneously reducing the cost of health care.

2. Collaborative, interdisciplinary approaches to research on aging and mental health should be a central focus in future granting processes.

3. Funding and other incentives should be created to encourage scientists in related areas to examine their current work for its relevance to aging and mental health.

4. There is a need for long term, epidemiological studies in recognition of the slow nature of the aging processes and age-related diseases.

5. Research should be conducted on "successful aging" to develop strategies for prevention of illness, early identification of illness and identification of risk factors.

6. Training in research should be encouraged through the Medical Research Council by targeting postdoctoral fellowships and through the provision of scientists' awards for research in aging and mental health.

At a time when many journals contain articles referring to dangers related to the splintering of specialties, the process of this workshop and its resulting recommendations confirm the importance of interdisciplinary and collaborative research, not only within Canada but in collaboration with scientists in other countries.

The time has come to build upon existing Canadian research capability through the implementation of these thoughtful recommendations, prepared by Canada's leading thinkers in the area of aging and mental health.

Conclusions

An aging population has a major impact upon health care. Whether this impact is measured through indicators related to quality of life, disease, institutionalization, medication, or increased social and health care services, there is little doubt that meeting these needs will be a major preoccupation of all future levels of government.

The recommendations made within each of the seven specific workshop themes and the six recommendations common to all theme areas need to be addressed for significant progress to take place in this crucial area. To focus these recommendations and select priorities for a concluding statement, a subcommittee of workshop attendees discussed them in the context of major issues in health today. As a result of their deliberations, this subcommittee strongly recommends:

1. **that the Medical Research Council create a small committee (led by a knowledgeable person, to develop a definitive research programme in brain aging and mental health, with clearly defined short-, mid- and long-term goals.**

2. **that long term epidemiological studies be funded in recognition of the nature of the aging processes and age-related diseases, with emphasis placed on studies related to environmental considerations**

3. **that basic research about the process of aging (and successful aging) be encouraged in addition to research on disease entities.**

To facilitate the implementation of these recommendations, this subcommittee also made the motion that the area of brain aging and mental health be given a high priority for research and development in Canada during this decade. The purpose of this motion is to improve the quality of life of the elderly while simultaneously reducing the cost of health care. This motion goes hand-in-hand with the recent decision in the United States to declare the '90s the "Decade of the Brain". A similar Canadian initiative would support the need for interdisciplinary and international collaboration in this area among scientists and related health professionals.

Participants at this workshop confirmed what is now generally accepted by most Canadians: that the overwhelming problems being faced by families, caregivers and health professionals today in the area of mental health and aging are at crisis levels and worsening. Canada's esteemed medical research community holds the promise of specific answers to crucial questions about aging and mental health. The key to fulfilling this promise lies in the implementation of these recommendations.

The time to act is now.

Appendix

1. Programme Outline

2. Workshop Attendees

Workshop on Aging and Mental Health
University of Ottawa Heart Institute
Ottawa, Ontario

Thursday, December 7, 1989

8:30 a.m. **Welcome**
Dr. Wilbert Keon, Director
University of Ottawa Heart Institute

8:35 a.m. **Opening Remarks**
Dr. Pierre Bois, President
Medical Research Council of Canada

8:45 - 9:30 a.m. **Plenary Session**
Chairperson: Dr. Henry B. Dinsdale
Queen's University

Molecular Biology
Chairperson: Dr. Robert J. Dunn
McGill University
Molecular Biology of the Action Potential

Dr. Jack Riordan
Hospital for Sick Children
Cystic Fibrosis: Molecular Genetics

9:30 - 10:15 a.m. **Environmental Toxicology**
Chairperson: Dr. Theo P.A. Kruck
University of Toronto

Dr. William W. Pendlebury
University of Vermont
Aluminum and the Aetio-Pathogenesis of Alzheimer's Disease

Dr. Charles Allen
New York State Department of Health
Uncommon Plant Amino Acids as Environmental Neurotoxins

10:15 - 10:45 a.m. **Nutrition Break**

10:45 - 11:30 a.m. **Neuroregeneration**
Chairperson: Dr. Albert Aguayo
McGill University
Regeneration and Connectivity of Injured CNS Neurons

Dr. Donald L. Price
Johns Hopkins University
Alzheimer's Disease and Animal Models

11:30 - 12:15 p.m. **Neurochemistry/Animal Models**
Chairperson: Dr. Patrick L. McGeer
University of British Columbia
An Overview of Neurochemical Changes in Neurological Diseases

Dr. Paul Bédard
Hôpital de l'Enfant-Jésus
Animal Models and Neurodegenerative Diseases

12:15 - 1:30 p.m. **Lunch**

1:30 - 2:15 p.m. **Psychogeriatrics**
Chairperson: Dr. Marie-France Rivard
Royal Ottawa Hospital
Sampling of Canadian Clinical Research in Geriatric Psychiatry

Dr. N.P.V. Nair
Douglas Hospital Research Centre
Research on Depression in the Elderly: Present and Future

2:15 - 3:00 p.m. **Epidemiology**
Chairperson: Dr. Denis Gauvreau
Institut national de la recherche scientifique
INRS-Santé
Epidemiology of Alzheimer's Disease: A Biologist's Point of View

Dr. Gerry Hill
Laboratory Centre for Disease Control
The Epidemiology of Aging in Canada

3:30 - 4:15 p.m. **New Therapeutic Developments**
Chairperson: Dr. Evert Vos
Ciba-Geigy Canada Ltd.

Dr. Cesare Mondadori
Ciba-Geigy, Switzerland
New Findings on the Mechanisms of Action of the Piracetam-like Nootropics; A Potential Step Toward Improvement of Therapy

Dr. P Herrling
Sandoz, Switzerland
Neurobiology and Clinical Applications of Modulators of Excitatory Amino Acids

4:15 - 5:00 p.m. **General Discussion**

6:30 p.m. **Reception and Dinner**
Dr. John Beck
University of California (Los Angeles)
Setting Priorities in Aging Research: Aging and Mental Health-The Silent Epidemic

9:30 p.m. **Adjourn**

Friday, December 8, 1989

8:30 - 12:00	**Discussion Groups**
	Molecular Biology/Genetics Leader: Dr. John Roder
	Environmental Toxicology Leader: Dr. Theo Kruck
	Neuroregeneration Leader: Dr. Lisa McKerracher
	Neurochemistry Leader: Dr. William Tatton
	Psychogeriatrics Leader: Dr. Carole Cohen
	Epidemiology Leader: Dr. Alex MacPherson
	New Therapeutic Developments Leader: Dr. Luc Vachon
12:00 - 1:30 p.m.	**Lunch**
1:30 - 2:45 p.m.	**Recommendations of Discussion Groups**
2:45 p.m.	**Summation** Dr. Donald Baxter Montreal Neurological Institute
3:15 p.m.	**Closing Remarks** Dr. Ian Rusted Memorial Hospital of Newfoundland

Workshop Attendees

Dr. Vivian C. Abrahams
Professor
Department of Physiology
Room 430, Botterell Hall
Queen's University
Kingston, Ontario
K7L 3N6
(613) 545-2796
(613) 545-6300 Fax

Dr. Albert Aguayo
Director
Centre for Research in Neurosciences
Montreal General Hospital Research Institute
1650 Cedar Avenue
Montreal, Quebec
H3G 1A4
(514) 934-8060
(514) 937-3532 Fax

Dr. Charles N. Allen
Wadsworth Center for Labs and Research
New York State Department of Health
Empire State Plaza
Albany, NY 12201
U.S.A.
(518) 474-5815
(518) 473-0217 Fax

Dr. Peter Anderson
Department of Biochemistry
Room 4209, Health Science Bldg.
University of Ottawa
451 Smyth
Ottawa, Ontario
K1H 8M4
(613) 787-6576
(613) 787-3191 Fax

Dr. André Archambault
Professeur
Faculté de pharmacie
Université de Montréal
2900, Blvd Edouard Montpetit
C.P. 6128, Succursale A
Montreal, Quebec
H3C 3J7
(514) 343-6973

Dr. Donald Baxter
Director
Montreal Neurological Institute
3801 University Street
Montreal, Quebec
H3A 2B4
(514) 398-1903 or 1911
(514) 398-8540 Fax

Dr. John C. Beck *
Director of Multicampus
Division of Geriatric Medicine
UCLA School of Medicine
10833 Le Compte Avenue
Los Angeles, CA 90024-1686
U.S.A.
(213) 825-8255
(213) 825-0568 Fax

Dr Paul Bédard
Centre de recherche en neurobiologie
Hôpital de l'Enfant-Jésus
1401, 18e rue, pièce H.517
Québec ,Québec
G1J 1Z4
(418) 649-0252
(418) 649-5910 Fax

* Organizing Committee.

Dr. Mark A. Bisby
Professor and Head
Department of Physiology
Faculty of Medicine
Queen's University
Kingston, Ontario
K7L 3N6
(613) 545-2796
(613) 545-6612 Fax

Dr. Ronald J. Boegman
Department of Pharmacology
Queen's University
Kingston, Ontario
K7L 3N6
(613) 545-6118

Dr. Pierre Bois
President
Medical Research Council of Canada
Ottawa, Ontario
K1A 0W9
(613) 954-1809
(613) 954-1800 Fax

Dr. Gregory M. Brown *
Department of Biomedical Sciences
Room 4N80, McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton, Ontario
L8S 4J9
(416) 525-9140 ext. 2200
(416) 521-0048 Fax

Dr. R.B. Campenot
Associate Professor
Department of Anatomy &
Cell Biology
University of Alberta
6-22 Medical Sciences Building
Edmonton, Alberta
T6G 2H7
(403) 432-1800

Dr. Ramona Carbotte
Department of Psychiatry
McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton, Ontario
L8N 3V5
(416) 521-2100 ext. 5984
(416) 521-0048 Fax

Dr. Carole Cohen
Department of Psychiatry
Sunnybrook Medical Centre H373
2075 Bayview Avenue
Toronto, Ontario
M4N 3M5
(416) 480-4663
(416) 480-5889 Fax

Dr. Earle De Coteau
Professor of Medicine
(Clinical Gerontology)
Room 1744, Medical Science Bldg
University Hospital
Saskatoon, Saskatchewan
S7N 0X0
(306) 966-1449
(306) 966-1660 Fax

Dr. Jack Diamond
Department of Biomedical Sciences
McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton, Ontario
L8N 3Z5
(416) 525-9140 ext. 2222
(416) 527-0100 Fax

Dr. Henry B. Dinsdale *
Department of Medicine
Queen's University
Etherington Hall, 2nd Floor
Kingston, Ontario
K7L 3N6
(613) 545-2967
(613) 545-6300 Fax

* Organizing Committee.

Dr. Robert J. Dunn
Centre for Research in Neurosciences
Montreal General Hospital
Research Institute
1650 Cedar Avenue
Montreal, Quebec
H3G 1A4
(514) 934-8094
(514) 937-3532 Fax

Dr. Robin Eastwood
Chief of Service, Geriatric Unit
Clarke Institute of Psychiatry
250 College Street
Toronto, Ontario
M5T 1R8
(416) 979-2221
(416) 979-5679 Fax

Dr. John D. Fisk
Department of Psychology
Camp Hill Medical Centre
1763 Robie Street
Halifax, Nova Scotia
B3H 3G2
(902) 420-2581

Dr Denis Gauvreau
INRS-Santé
7401, rue Hochelaga
Pavillon Gamelin, 1er étage
Montréal, Québec
H1N 3M5
(514) 630-8813
(514) 630-8850 Fax

Dr. David J. Harris
Psychogeriatric Clinic
Department of Psychiatry
Victoria Hospital
P.O. Box 5375
London, Ontario
N6A 4G5
(519) 667-6693

Dr. David Hawkins
Dean, Faculty of Medicine
Health Sciences Centre, Room 2702
Memorial University of Newfoundland
Prince Philip Drive
St. John's, Newfoundland
A1B 3V6
(709) 737-6602
(709) 737-6400 Fax

Dr Réjean Hébert
Directeur Scientifique
Centre de Recherche en gériatrie
1036, rue Belvédère sud
Sherbrooke, Québec
J1H 4C4
(819) 821-5100
(819) 821-2065 Fax

Dr. P. Herrling
Head of Pre-Clinical Central
Nervous System
Sandoz
Bern, Switzerland
011 41 3146 5111
011 41 3146 5211 Fax

Dr. Geza Hetenyi
Scientific Advisor to the President
Medical Research Council of Canada
Ottawa, Ontario
K1A 0W9
(613) 954-1945
(613) 954-1800 Fax

Dr. Gerry Hill
Chief, Aging Related Disease Division
Bureau of Chronic Disease Epidemiology
Laboratory Centre for Disease Control
Health Protection Branch
Health and Welfare Canada
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2
(613) 957-0838
(613) 957-0317 Fax

Dr Yves Joanette
Laboratoire Théophile-Alajouanine,
CHCN
4565 chemin de la Reine-Marie
Montréal, Québec
H3W 1W5
(514) 340-3540
(514) 340-3548 Fax

Dr. Wilbert Keon *
Director
University of Ottawa Heart Institute
c/o Ottawa Civic Hospital,
Room H 201
1053 Carling Avenue
Ottawa, Ontario
K1Y 4E9
(613) 761-4794
(613) 729-3937 Fax

Dr Marie Jeanne Kergoat
Centre hospitalier Côte-des-Neiges
4565 chemin de la Reine-Marie
Montréal, Québec
H3W 1W5
(514) 340-3540
(514) 340-3548 Fax

Ms Mary-Anne Lipke *
Secretary to Council
Medical Research Council of Canada
Ottawa, Ontario
K1A 0W9
(613) 954-1814
(613) 954-1800 Fax

Dr Jean Pierre Julien
Centre de recherche en sciences neurologiques
Institut de recherche de l'Hôpital général de
Montréal
1650, av. Cedar
Montréal (Québec)
H3G 1A4
(514) 934-8060
(514) 937-3532 Fax

Dr. Theo P.A. Kruck
Department of Physiology
Medical Sciences Building, Room 3318
University of Toronto
1 King's College Circle
Toronto, Ontario
M5S 1A8
(416) 978-8880
(416) 978-4940 Fax

Dr. Karl Lederis
Department of Pharmacology &
Therapeutics
Health Sciences Center, Room 2961
3330 Hospital Drive N.W.
Calgary, Alberta
T2N 4N1
(403) 220-6871
(604) 339-3041 (Comox, B.C.)

Dr. Christopher W. Loomis
Department of Pharmacology and Toxicology
School of Pharmacy
Memorial University of Newfoundland
St. John's, Newfoundland
A1B 3V6
(709) 737-6571

* Organizing Committee.

Dr. Alexander MacPherson
Educational Centre for Aging and Health
McMaster University
1200 Main Street West
Box 200, Station A
Chedoke Campus, Building #74
Hamilton, Ontario
L8N 3Z5
(416) 525-9140
(416) 527-0100 Fax

Dr. Michael W. McBurney
Department of Medicine
University of Ottawa
Room 3215, Health Sciences Building
451 Smyth Road
Ottawa, Ontario
K1H 8M5
(613) 737-6565
(613) 738-3191 Fax

Dr. Lisa J. McKerracher
Centre for Research in Neurosciences
Montreal General Hospital Research Institute
1650 Cedar Avenue
Montreal, Quebec
H3G 1A4
(514) 937-8951 ext. 241
(514) 937-3532 Fax

Mrs. Susan Menzies *
Director, Development and Marketing
University of Ottawa Heart Institute
Ottawa Civic Hospital, Room 201
1053 Carling Avenue
Ottawa, Ontario
K1Y 4E9
(613) 716-4794
(613) 729-3937 Fax

Dr. Michael F. Mazurek
Room 4U2, Department of Medicine and Neurosciences
McMaster University Medical Centre
1200 Main Street West
Hamilton, Ontario
L8N 3Z5
(416) 521-2100 ext. 6362
(416) 521-2100 ext. 6580 Fax

Dr. Patrick L. McGeer
Kinsmen Laboratory of Neurological Research
Department of Psychiatry
University of British Columbia
2255 Wesbrook Mall
Vancouver, British Columbia
V6T 1W5
(604) 228-7377
(604) 228-7268 Fax

Dr. John H. McLean
Division of Basic Medical Sciences
Faculty of Medicine
The Health Science Centre
Memorial University of Newfoundland
St. John's, Newfoundland
A1B 3V6
(709) 737-6897

Dr. William Molloy
Director
Memory Clinic
Hamilton Civic Hospital
Henderson General Division
711 Concession Street
Hamilton, Ontario
L8V 1C3

* Organizing Committee.

Dr. Cesare Mondadori
Pharmaceutical Research Department
Ciba-Geigy
Postfach 4002
K 125.1144
Basel, Switzerland
011 41 61 696-6454
011 41 61 697-7444 Fax

Mr. Neil Morris
Deputy Director
Media and Public Relations
Communications Branch
Medical Research Council of Canada
Ottawa, Ontario
K1A 0W9
(613) 954-1958
(613) 954-1800 Fax

Dr. N.P. Vasavan Nair
Professor, Department of Psychiatry
and Director of Douglas Hospital
Research Centre
6875 La Salle Blvd.
Verdun, Quebec
H4H 1R3
(514) 761-6131 ext. 23330
(514) 766-2503 Fax

Dr. Stephen Newman
Department of Psychiatry
Walter MacKenzie Centre
Room 1E7.13
University of Alberta
Edmonton, Alberta
T6G 2E8
(403) 492-6463
(403) 492-0316 Fax

Dr. Irma Parhad
Associate Professor
Departments of Pathology and
Clinical Neurosciences
University of Calgary
3330 Hospital Drive N.W.
Calgary, Alberta
T2N 4N1
(403) 220-4596
(403) 283-4740 Fax

Dr. William W. Pendlebury
University of Vermont
Medical Alumni Building
Burlington, VT 05405
U.S.A.
(802) 656-2210

Dr. Donald L. Price
Department of Pathology, Neurology
and Neurosciences
Johns Hopkins University School of
Medicine
600 N. Wolfe Street
Baltimore, MD 21205
U.S.A.
(301) 955-5632
(301) 955-9777 Fax

Dr. R. Allan Purdy
2149 Ambulatory Care Centre
Victoria General Hospital
Halifax, Nova Scotia
B3H 2Y9
(902) 428-2132
(902) 428-5561 Fax

Dr. Murray Raskind
GRECC 182B
Seattle Veterans Administration Hospital
160 South Columbia Way
Seattle, WA 98108
U.S.A.
(206) 764-2308
(206) 764-2569 Fax

Dr. S. Richardson
Department of Pharmacology
Room A127 Health Science Bldg.
College of Medicine
University of Saskatchewan
Saskatoon, Saskatchewan
S7N 0Q0
(306) 966-6301
(306) 966-8718 Fax

Dr. Richard J. Riopelle
Department of Medicine
Queen's University
Room 101, La Salle Building
146 Stuart Street
Kingston, Ontario
K7L 3N6
(613) 545-6198

Dr. Marie-France Rivard
Department of Geriatric Psychiatry
Royal Ottawa Hospital
1145 Carling Av.
Ottawa, Ontario
K1Z 7K4
(613) 724-6506
(613) 722-4577 Fax

Dr Vincent Raymond
Directeur du Laboratoire de neurobiologie moléculaire
Centre de recherche de l'Université Laval Robert Giffard
2601, La Canardière
Québec, Québec
G1J 2G3
(418) 663-5321 or 6741
(418) 666-3217 Fax

Ms. Sandra Rifat
Room 528
Clarke Institute of Psychiatry
250 College Street
Toronto, Ontario
M5T 1R8
(416) 979-2221 ext. 2528
(416) 979-2243 Fax

Dr. John R. Riordan
Research Institute
Hospital for Sick Children
555 University Avenue
Toronto, Ontario
M5G 1X8
(416) 598-7054
(416) 598-7505 Fax

Dr. John C. Roder
Head, Division of Molecular Immunology and Neurobiology
Mount Sinai Hospital Research Institute
600 University Avenue, Room 860
Toronto, Ontario
M5G 1X5
(416) 586-8241
(416) 586-8588 Fax

Dr. Ian Rusted *
Dean Emeritus and Professor
of Medicine
Faculty of Medicine
Health Science Centre, 1st Floor
Memorial University of
Newfoundland
St. John's, Newfoundland
A1B 3V6
(709) 737-6681
(709) 737-6400 Fax

Dr. Peter S. Spencer
Director
Centre for Research on Occupational
and Environmental Toxicology
Oregon Health Sciences University
3181 SW Sam Jackson Park Road
L474, Portland, Oregon 97201
U.S.A.
(503) 279-4273
(503) 279-4278 Fax

Dr. William G. Tatton
Department of Physiology
University of Toronto
Medical Sciences Bldg, Room 7360
1 King's College Circle
Toronto, Ontario
M5S 1A8
(416) 978-8908 or 369-5030
(416) 978-4940 Fax

Dr Luc Vachon
Chef de projet-recherche clinique
Sandoz Canada Inc.
385, Blvd. Bouchard
Dorval, Quebec
H9S 1A9
(514) 631-6775
(514) 631-1867 Fax

Dr. Evert C. Vos
Vice-President, Medical Affairs R & D
Ciba-Geigy Canada Ltd.
6860 Century Avenue
Mississauga, Ontario
L5N 2W5
(416) 821-4420 or 567-3400
(416) 821-0755 Fax

Mrs. Sandra Watts
Secretary
Medical Research Council of Canada
Ottawa, Ontario
K1A 0W9
(613) 954-1814
(613) 954-1800 Fax

Dr. M. Wosnick
Group Leader, Neurosciences
Programme
Allelix Biopharmaceuticals
6850 Goreway Drive
Mississauga, Ontario
L4V 1P1
(416) 677-0831 ext.220
(416) 677-9595 Fax

* Organizing Committee.

"C'est maintenant qu'il faut agir"

Compte rendu

de l'atelier sur

le vieillissement et la santé mentale

"C'est maintenant qu'il faut agir"

Compte rendu

de l'atelier sur

le vieillissement et la santé mentale

Le Comité d'organisation tient à remercier les organismes suivants de leur appui financier:

- Astra Pharma Inc.
- Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
- Boehringer Mannheim (Canada) Ltée
- Ciba-Geigy Ltd.
- Chembiomed Ltée
- Merck Frosst Canada Inc.
- Conseil de recherches médicales du Canada
- Institut de Cardiologie de l'Université d'Ottawa

Pour obtenir des exemplaires de ce rapport, écrire ou téléphoner à:

La Secrétaire
Conseil de recherches médicales du Canada
20e étage, Immeuble Jeanne Mance
Pré-Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0W9
Téléphone: (613) 954-1814

N.B. Pour recevoir la transcription des communications, prière de s'adresser aux auteurs dont la liste apparaît en annexe

Table des matières

Préface 3

Résumé 5

Conférence principale 7

Thèmes 14

Biologie moléculaire 14

Toxicologie de l'environnement 19

Neurorégénération 24

Neurochimie/modèles animaux 28

Psychogériatrie 34

Épidémiologie 40

Nouveaux développements thérapeutiques 47

Résumé et allocution de fermeture 53

Conclusions 55

Annexes 57

Programme 59

Liste des participants 63

Préface

La plupart des pays attachent une grande importance à la longévité, et la considèrent comme un accomplissement exceptionnel lorsque la majorité de leurs citoyens ont une vie active et productive jusqu'à un âge avancé. Comme leur population vieillit, les pays industrialisés font face à un défi majeur sur le plan médical, social et économique: celui d'assurer une vie saine et productive aux personnes âgées.

Au cours des vingt-cinq dernières années, les Canadiens ont joué un rôle important dans le développement des connaissances sur le vieillissement et la santé mentale, particulièrement en ce qui a trait aux fonctions du cerveau et du système nerveux. Recevant un appui financier presque exclusivement du Conseil de recherches médicales, les scientifiques canadiens ont accompli des progrès conceptuels et technologiques majeurs qui ont déjà une influence considérable en neurologie clinique, en neurochirurgie et dans les disciplines connexes. Il est maintenant réaliste de prévoir une évolution importante dans notre compréhension des causes et du traitement, à la fois des maladies neurologiques courantes (accidents cérébrovasculaires, tumeurs cérébrales, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer et autres formes de démence) et des autres problèmes, comme la dépression et les maladies dégénératives. De plus, il est également réaliste de se fixer comme but le contrôle des processus de régénération, après une maladie ou une lésion du système nerveux. On commence à mieux comprendre la façon dont certaines interactions entre les caractères innés (patrimoine génétique) et acquis (influences de l'environnement) d'un individu se traduisent par une sénescence prématurée du cerveau, alors que d'autres entraînent une mort prématurée.

En 1988, lors d'une de ses séances d'étude spéciales, le Conseil de recherches médicales a identifié certains domaines où une aide financière devrait être accordée en priorité. Il s'agit entre autres de celui des sciences neurologiques, et de la recherche sur le cerveau, les maladies virales, le vieillissement, etc. Ultérieurement, on a de nouveau confirmé qu'une attention spéciale devait être portée au cerveau et au vieillissement. En conséquence, le Conseil a décidé d'organiser un atelier sur le vieillissement et la santé mentale, dans le but de recueillir de l'information susceptible de l'aider à planifier et à financer la recherche médicale au Canada.

Ce rapport se divise en deux parties: il contient d'abord le résumé des communications et des discussions de l'atelier, et ensuite, les recommandations à l'intention du Conseil de recherches médicales. A partir de ces recommandations, les scientifiques canadiens pourront mieux mettre à profit leur expertise dans la recherche en matière de santé mentale et de vieillissement. Ils pourront ainsi exercer une grande influence sur la qualité de vie des personnes âgées au pays.

Pierre Bois, M.D., Ph.D.
Président, Conseil de recherches médicales du Canada

Résumé

Le Canada commence une décennie avec des centaines de milliers de ses citoyens atteints d'incapacités et de maladies reliées au vieillissement cérébral. Ces problèmes touchent l'essence même de l'être humain : sa capacité de penser, de parler, de se mouvoir et de ressentir des émotions. Ils constituent donc un fardeau énorme pour les Canadiens et les Canadiennes d'abord, mais également pour leurs familles, pour ceux qui en prennent soin et par voie de conséquence, pour l'économie nationale.

Les résultats de cet atelier ont confirmé l'importance d'un travail de recherche interdisciplinaire sur le vieillissement et la santé mentale, non seulement au pays, mais en collaboration avec les scientifiques de l'étranger. En raison des conditions démographiques du Canada, et du fait que les progrès en recherche médicale font diminuer les coûts des soins de santé, il est essentiel d'agir immédiatement pour tenter de ralentir la rapide progression de la perte d'autonomie des personnes âgées et pour améliorer ainsi leur qualité de vie.

Un sous-comité formé de participants à l'atelier ont, après la tenue de ce dernier, et à partir des recommandations émises pour chacun des thèmes qui y avaient fait l'objet de discussions, tenté d'établir les grandes priorités qui ressortaient de cette rencontre. Leurs délibérations les ont amenés à émettre les recommandations générales suivantes:

1. Création, par le Conseil de recherches médicales (CRM) d'un comité restreint (dirigé par une personne bien informée) chargé de mettre sur pied un programme bien défini de recherche sur le vieillissement et la santé mentale, programme qui viserait des objectifs précis à court, à moyen et à long terme.
2. Compte tenu de la lenteur des processus du vieillissement et du développement des maladies reliées à l'âge, financement à long terme d'études épidémiologiques, lesquelles devront tenir particulièrement compte des facteurs liés à l'environnement.
3. Promotion de la recherche fondamentale en biologie moléculaire axée sur le processus de dégénérescence qui accompagne parfois le vieillissement (et sur le vieillissement normal), de même que de la recherche sur les maladies reliées à l'âge.

Afin d'en assurer la mise en application, le sous-comité suggère également au Conseil de porter ces recommandations à l'attention du ministre de la Santé et du Bien-être social Canada, de façon que soit donnée à la recherche sur le vieillissement et la santé mentale la place primordiale qui lui revient. L'objectif de cette proposition d'ensemble est d'améliorer la qualité de vie des personnes âgées et de réduire en même temps le coût des soins de santé. Ces demandes vont tout à fait dans le même sens que la décision prise récemment par les États-Unis de déclarer les années 90 «Decade of the Brain» (décennie du cerveau). Une telle initiative de la part du Canada aiderait à promouvoir la collaboration nationale et internationale entre les scientifiques et les autres professionnels de la santé voués à la recherche dans ce domaine.

Le Canada possède une base scientifique en constante évolution (surtout dans le domaine des sciences neurologiques), une technologie de pointe, de même qu'une expertise reconnue dans un grand nombre de disciplines; il a donc tous les atouts nécessaires pour apporter une importante contribution au progrès international dans la recherche sur le vieillissement et la santé mentale.

Le problème est urgent : c'est maintenant qu'il faut agir.

Conférence principale

Le Dr. Beck a commencé sa conférence en parlant des fortes tendances à «l'agéisme» au Canada et aux États-Unis, et à la nécessité de se pencher sur ces stéréotypes entourant la vieillesse. Il a aussi suggéré un sous-titre à sa communication: *Comment peut-on amener les chercheurs des universités ou du secteur privé à réorienter leurs travaux vers la recherche sur le vieillissement?* Voici un résumé de sa conférence:

*Agéisme: préjugé dont sont victimes les personnes âgées et qui est bien ancré chez la plupart des Canadiens et des Américains.**

Setting Priorities in Aging Research - Aging and Mental Health - The Silent Epidemic
Dr John Beck
Professeur de médecine
Directeur, Multicampus Division of Geriatric Medicine
University of California, Los Angeles

Des politiques en vue d'élaborer des programmes d'éducation et de recherche et des systèmes de soins pour les aînés deviennent de plus en plus une priorité dans plusieurs pays industrialisés. La transition démographique qui a provoqué une augmentation considérable de la proportion de personnes âgées a marqué le début d'une ère où l'on se préoccupe davantage des aînés - une ère assujettie à ces impératifs démographiques ou gériatriques. La baisse du taux de natalité associée à une croissance modérée de la longévité a contribué à faire naître cette préoccupation.

Bien que le terme «aîné» soit habituellement utilisé pour désigner les personnes de plus de 65 ans, on qualifie les 75 à 85 ans de «âgés» et les 85 ans et plus de «très âgés».

Au Canada, on prévoit qu'en l'an 2000, le nombre de personnes âgées sera de 3,9 millions, c'est-à-dire qu'il atteindra une proportion de 17% de la population. Aux environs de 2030, quand ceux qui sont nés à la fin de la période de forte croissance du taux de natalité («baby boom», 1946-1966) auront atteint l'âge de 65 ans, le nombre de personnes âgées passera à 6 millions, c'est-à-dire qu'ils représenteront au moins 21% de la population.

* Les italiques en marge représentent des citations extraites des manuscrits présentés ou des débats en atelier.

Au pays, l'augmentation de la population âgée de 80 ans et plus a été encore plus spectaculaire que celle des 65 ans et plus. En 1901, moins de 40 000 Canadiens étaient âgés de 80 ans et plus; en 1981, 451 000 faisaient partie de ce groupe d'âge. On prévoit que les chiffres actuels vont doubler pour atteindre un peu plus de un million en 2021. Ces chiffres sont très imposants. De toute évidence, la forte prévalence des maladies chroniques et des cas d'invalidité fera augmenter très rapidement les besoins en soins de santé et en services sociaux.

Plusieurs facteurs démographiques ont des effets importants sur la santé globale des aînés, sur leur utilisation des services de santé et sur leur contribution aux coûts des soins de santé. L'espérance de vie a augmenté de façon spectaculaire à la fois au Canada et aux États-Unis. La courbe de survie chez les Nord-Américains s'approche de la forme rectangulaire, si bien que, indépendamment du fait que l'espérance de vie en général augmente ou non de façon significative, le nombre de personnes atteignant un âge avancé augmentera considérablement. Même si le taux de morbidité dans la population semble diminuer, la maladie et l'invalidité augmentent avec l'âge. Ceci est particulièrement vrai aujourd'hui chez les personnes qui dépassent l'âge de 75 ou 80 ans.

Ainsi, compte tenu du vieillissement de la population et d'une longévité sans cesse croissante, le nombre grandissant de personnes en perte d'autonomie entraîne des répercussions importantes au niveau national. Afin d'éviter cette énorme progression de la population dépendante au cours des 50 prochaines années, on doit prolonger l'espérance de vie active ou productive, c'est-à-dire raccourcir progressivement la période de vie dépendante.

Pour atteindre ce but, il nous faut examiner les conséquences de ces maladies ou de ces problèmes qui contribuent au plus haut degré, sur le plan épidémiologique, à une perte progressive d'autonomie. De plus, nous devons examiner quel serait le résultat d'un effort accru en vue de promouvoir la prévention chez les personnes âgées. Des observations récentes semblent indiquer qu'un style de vie qui favorise l'exercice physique peut améliorer la qualité de vie des adultes plus âgés, même de ceux qui sont déjà atteints par la maladie. En rapport avec le thème de ce symposium *vieillissement et santé mentale*, il existe une série de problèmes de santé mentale qui contribuent de façon très importante au déclin fonctionnel, les trois plus répandus étant les démences, la dépression et la maladie de Parkinson.

On estime que 15 pour cent de tous les aînés vivant dans la communauté et une étonnante proportion de 50 à 70 pour cent de ceux qui vivent en institution souffrent de problèmes mentaux ou émotifs graves. Les troubles mentaux sont une des principales causes d'incapacité chez les aînés; ils peuvent aussi compliquer davantage l'état de santé de ceux qui souffrent d'autres problèmes physiques majeurs. Les problèmes de santé mentale les plus fréquents chez les personnes âgées sont la dépression, l'anxiété, la paranoïa, l'alcoolisme et la toxicomanie, de même que les démences réversibles et irréversibles.

Au Canada, chez les 80 ans et plus, la prévalence de la démence de type Alzheimer peut atteindre une proportion de 15 à 30 pour cent. L'incidence de cette maladie augmente de façon dramatique avec l'âge.

Les troubles mentaux organiques (p. ex. maladie d'Alzheimer) sont les problèmes de santé mentale les plus répandus chez les aînés, et la principale cause des pertes de mémoire dont ils se plaignent. Ces troubles sont aussi les plus coûteux, à la fois en termes de ressources financières et de fardeau pour la famille et la communauté.

Bien que les syndromes de démence puissent découler d'un bon nombre de facteurs pathophysiologiques, le paramètre commun qui les caractérise est le déclin des fonctions intellectuelles.

Parmi les patients âgés qui sont hospitalisés pour cause de maladies physiques, le taux de ceux qui présentent des symptômes dépressifs importants se situe aux environs de 35 à 40 pour cent.

Parmi les troubles affectifs, la dépression a été nettement associée au processus de vieillissement. Même si un grand nombre de personnes âgées présentent des symptômes qui ne répondent pas aux critères classiques de la dépression, elles peuvent quand même souffrir de solitude et de découragement: le fait qu'elles se déprécient et se sentent inutiles nuit à leurs capacités fonctionnelles.

Aux États-Unis, une étude en particulier a démontré que l'effet de la dépression sur la capacité d'un patient à accomplir des activités ordinaires, comme monter un escalier, marcher, s'habiller, travailler, fréquenter des amis, etc. a été grandement sous-estimé.

Jusqu'à maintenant, toutes les études mettent l'accent sur la relation entre la dépression majeure et les problèmes chroniques de santé. Plusieurs études récentes indiquent aussi que les conséquences de la dépression ont été grandement sous-estimées. Ces études viennent réfuter la tendance générale à penser que les personnes âgées souffrant de symptômes dépressifs ne sont pas gravement malades ou même qu'elles ne le sont pas du tout. Les résultats de ces études semblent indiquer que la dépression, dans ses effets invalidants, peut ressembler plus qu'on ne l'avait cru auparavant à une pathologie majeure, et représenter alors une des principales causes de l'incapacité fonctionnelle des personnes âgées.

Dans les cas de SIDA, pour chaque dollar affecté aux soins de santé, le gouvernement américain consacre plus de 2,00 $ à la recherche, alors que pour les maladies mortelles ou invalidantes telles que: cancer, maladies cardiaques, diabète, accidents cérébrovasculaires, maladie d'Alzheimer et emphysème, les fonds de recherche ne représentent que quelques cents pour chaque dollar investi dans les soins.

Par conséquent, en examinant de nouveau la situation, il semble que si l'on veut réduire le taux de fréquence des problèmes courants de santé mentale chez les aînés et l'incapacité qu'ils entraînent, et si l'on veut ainsi leur permettre de conserver plus longtemps leur autonomie, on doit, au moyen de la recherche et dans son contexte le plus large, tenter de mieux comprendre l'étiologie et la pathogenèse de ces problèmes de santé mentale afin d'en faciliter le diagnostic, d'en améliorer le traitement et de mettre éventuellement sur pied des mesures préventives contre ces maladies.

Vers une solution

Le but de la recherche sur le vieillissement, qu'elle soit biomédicale, clinique, ou encore axée sur les services de santé, est de prolonger la vie active et productive des aînés tout en améliorant leur qualité de vie, réduisant ainsi les périodes d'incapacité fonctionnelle. Cet objectif peut être atteint si l'on comprend bien les processus normaux du vieillissement, le vieillissement du système nerveux, la nature des maladies et des problèmes communs aux aînés, et les stratégies diagnostiques, thérapeutiques et préventives susceptibles de réduire l'incapacité fonctionnelle.

- Pour que les recherches soient fructueuses et permettent d'en arriver à réduire l'incapacité fonctionnelle, elles doivent être menées à plusieurs niveaux (biologie moléculaire et cellulaire des tissus, des organes et des systèmes) et axées sur l'individu, la communauté et la population en général.
- Il doit y avoir, de la part de la communauté scientifique et de l'industrie privée, une réorientation vers de nouvelles activités de recherche sur le vieillissement et la santé mentale.
- Les gouvernements et l'industrie privée doivent redistribuer leurs ressources afin de favoriser ces nouveaux projets de recherche. Il est de plus en plus évident que les graves problèmes relatifs aux dépenses en matière de soins de santé, y compris la recherche, devront être examinés et débattus. Les ressources sont rares, et on devra les répartir judicieusement entre les nombreux secteurs du domaine de la santé. L'attribution des ressources est un rôle particulièrement important pour le gouvernement, compte tenu du fait que les problèmes mentaux reliés au vieillissement constituent, dans une large mesure, une épidémie silencieuse.

Les Canadiens ont été au premier plan dans les progrès considérables de la recherche en santé mentale. Il leur reste toutefois plusieurs avenues à explorer:

- associer population et génétique moléculaire pour recueillir plus d'information sur les causes de ce groupe de maladies et les prédispositions à les développer;
- tenter d'améliorer la capacité fonctionnelle des déficients cognitifs à l'aide de médicaments ou d'autres agents chimiques;
- transplanter des cellules nerveuses dans le cerveau afin d'y innerver les régions déjà endommagées;
- examiner les pathologies psychiatriques en général et la dépression en particulier en développant, au niveau de la biologie moléculaire, des thérapies rationnelles qui s'attaquent aux véritables causes de ces maladies.

Quelques nouveaux champs de recherche s'ouvrent à l'expertise particulière des Canadiens:

- étudier les protéines spécifiques dérivées des gènes et dont la présence est due à un processus anormal au niveau du système nerveux central, de même que le rôle que jouent ces protéines, de façon à mieux comprendre l'étiologie et l'évolution de plusieurs formes de troubles de santé mentale;
- examiner le rôle des toxines déjà présentes dans l'environnement ou libérées par l'industrie, tout comme celui des substances «toxiques» retrouvées dans le cerveau, et les mécanismes par lesquels ces toxines conduisent à une dysfonction neurologique progressive chronique et à des problèmes de comportement qui peuvent se prolonger.
- élucider les rapports fonctionnels entre le système immunitaire, le système endocrinien et le système nerveux;
- comprendre le rôle des facteurs de croissance capables de favoriser la régénération cellulaire, y compris la régénération des cellules nerveuses et la prolifération des vaisseaux sanguins.
- évaluer la pertinence des nouveaux développements en imagerie et en spectroscopie comme outils de compréhension des problèmes de santé mentale chez les aînés.
- poursuivre la recherche biologique moléculaire afin d'identifier le site génique défectueux.

Conclusion

Le Canada possède, dans un large éventail de disciplines, des bases scientifiques qui évoluent rapidement, une technologie de pointe et une expertise reconnue. Il a donc tous les éléments nécessaires pour apporter une importante contribution à l'ensemble des connaissances internationales sur le cerveau et le processus de vieillissement. L'expertise canadienne compte parmi les meilleures au monde dans plusieurs de ces disciplines.

Le système universel de soins de santé du Canada facilite grandement l'examen et le traitement des patients qui ont des problèmes de santé mentale, ainsi que leur suivi à long terme. Voilà donc des avantages non négligeables dans la mise sur pied d'équipes de recherche multidisciplinaires orientées vers des maladies spécifiques, et mettant à contribution les universités, les hôpitaux et les communautés. Des équipes multi- et interdisciplinaires de cette nature doivent travailler hors des barrières départementales et géographiques traditionnelles, et peuvent avoir besoin de chercheurs compétents dans des domaines très diversifiés: mathématiques, informatique, radiochimie, sciences de la santé, et plusieurs autres disciplines qui ne sont pas traditionnellement considérées comme faisant partie de la recherche médicale proprement dite.

Thèmes

Biologie moléculaire

Président: Dr Robert J. Dunn
Université McGill
Rapporteur: Dr John Roder
University of Toronto

Résumé des communications

L'approche génétique moléculaire constitue une voie essentielle qui nous permettra de faire des percées importantes dans notre compréhension de la pathogenèse des maladies chez l'être humain, et d'en améliorer ainsi le diagnostic et le traitement. Au cours de cet atelier on a présenté deux démarches complémentaires dans l'étude de la biologie moléculaire des systèmes biologiques.

Cystic Fibrosis: Molecular Genetics
Dr Jack Riordan
Hospital for Sick Children

La fibrose kystique est la maladie génétique mortelle la plus répandue dans la race blanche.

Le Dr Riordan a présenté les travaux d'une équipe de recherche de Toronto sur la fibrose kystique illustrant la force d'une approche telle que la cartographie génétique. Les symptômes de la fibrose kystique, divers et variables, ont causé bien des frustrations aux chercheurs qui tentaient, depuis près de trois décennies, d'identifier l'anomalie qui est à l'origine de cette maladie. Mais dans les années 80, les efforts ont surtout porté sur deux sujets: l'étude de la localisation chromosomique du gène qui subit les mutations, et des problèmes de régulation du transport ionique à travers la couche épithéliale des tissus affectés. Ces efforts ont finalement permis d'identifier avec certitude l'anomalie génétique. Lorsque les travaux actuels visant à identifier les dernières mutations de ce gène seront terminés, le dépistage à l'aide des fragments génomiques obtenus à l'aide de cartes chromosomiques devraient avoir une répercussion importante sur la détection et le traitement de la maladie dans la population.

Les propriétés qui semblent caractériser ce produit génique, le régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) qui s'exprime seulement dans les cellules épithéliales de transport, concordent bien avec les connaissances actuelles sur cette anomalie physiologique. Des études sur la relation structure-fonction de la protéine et sur le contrôle de son expression sont présentement en cours et ont pour but de mettre au point des stratégies thérapeutiques visant le remplacement, la modulation ou la mise en échec de la protéine anormale.

La structure protéinique des gènes sera l'élément crucial à considérer dans la mise au point d'agents pharmacologiques pour le traitement de la fibrose kystique. C'est un aspect important de la recherche qu'il faut développer au Canada.

Parce que la régulation des systèmes de transport épithélial est essentielle à la fonction de plusieurs tissus de l'organisme, cette prochaine étape de recherche sur le CFTR pourrait nous éclairer sur certains des mécanismes moléculaires sous-jacents, et nous permettre de réaliser nos objectifs thérapeutiques.

Molecular Biology of the Action Potential
Dr Robert J. Dunn
Université McGill

Le Dr Dunn a présenté une vue d'ensemble de la biologie moléculaire des canaux ioniques, illustrant les applications directes des méthodes génétiques moléculaires à des éléments fonctionnels spécifiques du système nerveux.

Il est difficile de réparer une «machine» biologique si on ne sait pas comment elle est assemblée. Il est nécessaire de comprendre l'induction des gènes et leur mode de régulation aussi bien que les lignages cellulaires, les voies de développement, de même que les interactions complexes entre les cellules.

Les canaux ioniques sont des protéines qui agissent comme médiateurs sur les flux ioniques, au moment de la transmission nerveuse. Récemment on a cloné les gènes de plusieurs de ces protéines, découvrant ainsi une grande diversité de sous-types de canaux et une ressemblance étonnante entre les différents canaux. Bien que l'analyse structurale détaillée demeure un défi pour l'avenir, l'analyse des mutations spécifiques au site, effectuées dans les gènes des canaux, a amorcé l'identification de structures fonctionnelles très importantes. On a reproduit les gènes des canaux ioniques clonés dans des ovocytes de grenouilles et dans des cellules animales en culture, ce qui permet de nouvelles approches expérimentales dans la recherche sur la régulation des canaux ioniques et les interactions médicaments-canaux.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

Deux principaux champs de recherche ont besoin d'une aide financière: les maladies dont l'étiologie génétique ressemble à celle de la maladie d'Alzheimer, de même que les maladies multigéniques et plus complexes, comme la maladie de Parkinson et la schizophrénie.

- Comment le Canada peut-il mettre à profit sa solide expertise en génétique humaine, expertise récemment démontrée par ses succès en clonage des gènes dans la dystrophie musculaire et la fibrose kystique, et par la création d'un réseau de Centres d'excellence dans le domaine?

Nous avons besoin d'un plus grand nombre de jeunes chercheurs en biologie moléculaire attachés à des Centres qui possèdent une bonne expertise dans ce domaine.

- Comment peut-on recruter de jeunes scientifiques canadiens pour des stages de formation sur le clonage des loci responsables des maladies, au niveau de la localisation chromosomique?

Le vieillissement est-il un phénomène aléatoire, génétique ou épigénétique, ou encore est-il dû à une combinaison quelconque de ces phénomènes?

Tout le monde ici parle des maladies du vieillissement. On parle cependant très peu de leurs causes biologiques réelles: est-ce que le problème se situe au niveau d'un seul gène, ou de plusieurs? Comment s'effectue la division cellulaire dans un organisme vieillissant?

Nous avons besoin d'une recherche intensive sur la biologie du vieillissement et non pas simplement sur les maladies qu'il entraîne. Ce sont deux sujets bien distincts.

- L'étude des maladies plus complexes doit être abordée à deux niveaux: on doit premièrement comprendre les mécanismes fondamentaux qui sous-tendent les fonctions du système nerveux et la biologie du vieillissement, pour en arriver à comprendre les maladies qui y sont liées. Deuxièmement, une approche plus détaillée s'impose si l'on veut élucider la pathologie moléculaire dans les maladies neurodégénératives chez l'humain.

- Comment pouvons-nous élaborer des approches globales aux problèmes de la recherche, approches qui mettent à contribution des chercheurs en biologie moléculaire, des pathologistes, des cliniciens, etc?

Avec les animaux transgéniques, on peut maintenant envisager une approche globale, à partir de la biologie moléculaire fondamentale, jusqu'à la maladie chez l'humain; cette approche entraînera des découvertes passionnantes.

Recommandations:

1. Mise sur pied de programmes de formation sur le clonage des loci responsables des maladies chez l'humain.

2. Attribution d'une bourse de chercheur-boursier de cinq ans, incluant une subvention de recherche, pour encourager les jeunes stagiaires en biologie moléculaire à se diriger vers la recherche sur le vieillissement et les sciences neurologiques.

3. Création d'un laboratoire national de recherche transgénique, consacré à l'étude des gènes importants dans le processus du vieillissement, de même que du développement et des fonctions du système nerveux.

4. Création d'un laboratoire national de recherche en structure des protéines, consacré à l'étude des protéines qui jouent un rôle important dans le vieillissement et la santé mentale.

5. Établissement d'un budget de formation pour favoriser le recrutement dans les centres de recherche qui se consacrent à l'étude des maladies du vieillissement et à la santé mentale.

6. Octroi de fonds supplémentaires pour que le CRM augmente le nombre de programmes qui aborderaient d'une façon globale la recherche sur le vieillissement et les fonctions du système nerveux.

7. Création de fonds de recherche visant à instaurer, au niveau national, des banques de tissus et d'ADN pour les maladies ayant une composante génétique claire; ces banques devraient revêtir un caractère unique que l'on ne retrouve pas dans d'autres pays. Création d'autres fonds de recherche pour permettre la participation du Canada aux échanges internationaux entre les banques.

Toxicologie de l'environnement

Président et rapporteur: Dr Theo P.A. Kruck
University of Toronto

Résumé des communications

Sur ce thème, les participants à l'atelier ont discuté des effets de toxines récemment découvertes dans l'environnement, et qui affectent le système nerveux central. Ils ont examiné l'état actuel des connaissances sur les corrélations entre l'exposition à ces toxines et l'apparition de la maladie, en insistant sur les maladies où des facteurs liés à l'environnement étaient en cause. Un point particulièrement intéressant a été soulevé: le grand décalage entre l'exposition à ces toxines et l'apparition du processus pathogène.

Si nous devons nous attaquer au problème du décalage, il nous faut recourir à des données recueillies dans des études longitudinales reliées à ce type de maladie. Il nous faut aussi mettre davantage l'accent sur la recherche fondamentale afin de pouvoir instaurer un système qui nous permettra d'étudier à long terme l'exposition aux toxines.

Parce que ce phénomène d'apparition tardive s'applique à la maladie d'Alzheimer (AD) et possiblement à la sclérose latérale amyotrophique (ALS), la recherche dans ce domaine se limite généralement à des études rétrospectives et épidémiologiques. En dépit des difficultés évidentes et en raison des énormes coûts sociaux que laisse présager la maladie d'Alzheimer, il faut accélérer la recherche.

Il y a un manque flagrant de connaissances sur la toxicologie des composés naturels et des nouveaux composés organiques synthétiques.

Malgré l'étude intensive des divers phénomènes pathologiques et biologiques liés à la maladie d'Alzheimer, son étiologie est encore mal connue. On en a attribué la cause à des facteurs génétiques et à des facteurs liés à l'environnement. La plupart des observations indiquent que l'aluminium serait une neurotoxine potentielle et jouerait un rôle essentiel dans la pathogenèse de la maladie.

Des questions demeurent encore sans réponse: comment l'aluminium entre-t-il dans l'organisme et comment se dépose-t-il finalement sur la chromatine nucléaire des neurones, un site d'activité toxique, et pourquoi certains individus semblent-ils rejeter l'aluminium plus que d'autres?

Aluminum and the Aetio-Pathogenesis of Alzheimer's Disease
Dr W.W. Pendlebury
University of Vermont College of Medicine

Le manque de modèles animaux adéquats a ralenti les progrès dans les recherches en vue d'identifier les causes de la maladie d'Alzheimer; ces études étaient concentrées sur du matériel humain post mortem peu abondant. Le Dr Pendlebury, dont les intérêts de recherche portent, entre autres, sur les aspects physiologiques de la toxicité de l'aluminium et sur la maladie d'Alzheimer a présenté un travail sur un modèle animal de cette maladie, en l'occurrence des lapins. Il a démontré à la fois les ressemblances et les différences, au niveau de la pathologie et des modifications du comportement, entre les observations révélées chez les lapins intoxiqués à l'aluminium et le processus dégénératif caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

Nous devons procéder par étapes à partir de cultures de tissus ou de tests en éprouvettes, jusqu'à des modèles animaux qui reproduisent fidèlement la pathologie humaine.

Uncommon Plant Amino Acids as Environmental Neurotoxins
Dr Charles Allen
New York State Department of Health

La communication du Dr Allen a porté sur la sclérose latérale amyotrophique, une autre maladie mortelle qui évolue rapidement et pour laquelle il n'y a pas de remède connu. Cette maladie des neurones moteurs se rencontre plutôt rarement sur le continent nord-américain, mais son incidence est élevée dans certaines régions du Pacifique, où elle est très répandue et où elle survient souvent en association avec la maladie de Parkinson. De plus, l'étiologie de cette maladie est encore inconnue, mais il y a de fortes raisons de croire que des facteurs liés à l'environnement, telles les habitudes alimentaires, sont en cause. Des études ont suggéré en outre que l'aluminium, associé à une trop faible consommation de calcium pourrait aussi jouer un rôle important. La prédisposition génétique n'a pas été prise en considération par manque de preuves. D'autres toxines présentes dans l'environnement ou des toxines végétales non encore identifiées pourraient encore être découvertes.

Nous devons trouver les foyers de la maladie dans d'autres régions du monde et établir une collaboration internationale.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

- Les dépenses budgétaires reliées à la maladie d'Alzheimer, au 4e rang des causes de mortalité, sont renversantes. Il y a maintenant aux États-Unis 4 millions de patients atteints de démence, dont approximativement 70% sont des cas diagnostiqués de maladie d'Alzheimer. Au Canada, environ 300 000 personnes sont touchées par cette maladie qui évolue lentement, dont l'issue est fatale, et contre laquelle il n'existe présentement aucun remède. Si on arrivait tout d'abord à trouver un traitement qui retarde, ne serait-ce que d'un an, l'admission de personnes âgées dans des établissements de soins prolongés, ou qui en abrège leur séjour d'autant, le gouvernement économiserait annuellement un milliard de dollars et pourrait l'investir dans la recherche médicale. Les budgets de recherche du Canada pourraient ainsi se comparer plus avantageusement à ceux des autres pays industrialisés et apporter un soutien indispensable à ce champ de recherche.

A 33 000 $ (dollars canadiens de 1989) par patient par année dans une institution, pour un séjour moyen de 3 ans jusqu'à la mort, les coûts de la maladie d'Alzheimer atteindront les 3 milliards de dollars dans les 3 prochaines années;
si les conditions actuelles se maintiennent, il en coûtera donc aux contribuables canadiens, par la suite, un milliard de dollars par année.

En recherche fondamentale, nous ne devons pas nous laisser devancer par les autres pays. Les découvertes canadiennes assurent des revenus importants grâce à l'exploitation des brevets, revenus qui autrement pourraient fuir à l'étranger. C'est une autre raison d'investir dans la recherche au Canada.

- La recherche doit s'intéresser au grand décalage qui existe entre l'exposition aux toxines et l'apparition de la maladie d'Alzheimer et de la sclérose latérale amyotrophique.

Il faut une collaboration étroite entre les hygiénistes industriels, les chercheurs en sciences fondamentales et les épidémiologistes. Il faut aussi une collaboration entre les compagnies pharmaceutiques, les industries et les épidémiologistes.

- Comment pouvons-nous mettre sur pied des équipes de recherche multidisciplinaires qui soient capables de s'attaquer aux multiples facettes des problèmes auxquels il faut faire face en toxicologie de l'environnement?

On connaît mal les substances chimiques qui ont un potentiel toxique comme l'aluminium, et particulièrement le rôle de ces facteurs dans la mobilisation vers une activité toxique de substances, autrement inoffensives, que l'on retrouve dans l'environnement.

- Quatre études épidémiologiques ont permis d'établir une corrélation entre l'aluminium dans l'eau potable et un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. Des expériences chez l'animal ont fermement démontré que l'aluminium peut causer des lésions neurologiques similaires à celles qu'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats d'études sur le traitement de patients atteints de cette maladie montrent qu'on peut arriver à éliminer l'aluminium dans leur cerveau.

- Il n'y a pas de données sérieuses sur l'étiologie de la sclérose latérale amyotrophique, même si de grandes populations d'individus atteints de la maladie sont accessibles à la recherche scientifique. Il faudrait poursuivre des recherches dans ce domaine au niveau de la collaboration internationale.

Recommandations:

1. Élaboration d'études épidémiologiques en raison du fait que des facteurs liés à l'environnement sont en cause dans la maladie d'Alzheimer. Ces études serviront à déterminer l'étendue de la maladie et à établir une corrélation entre l'exposition aux substances, et l'augmentation des risques. L'importance de cette approche est aussi de pouvoir établir l'étendue des réponses toxiques à l'exposition à des composés chimiques, connus et nouveaux, dans le milieu de travail.

2. Évaluation de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer au niveau de l'ADN de même que des processus de transcription et de traduction qui s'y rattachent. On doit s'attaquer, en particulier, aux questions de recherche fondamentale suivantes:

   - Y a-t-il un gène de la maladie d'Alzheimer?
   - Y a-t-il un processus contrôlé génétiquement et qui règle l'entrée ou l'exclusion de l'aluminium dans les compartiments cellulaires?
   - Y a-t-il des événements au niveau moléculaire (ADN) qui peuvent être modulés par un facteur lié à l'environnement et amorcer un processus de modifications métaboliques menant à l'atrophie et à la mort des cellules?
   - Y a-t-il des événements cumulatifs qui doivent atteindre un seuil avant que des modifications importantes dans le métabolisme ne se produisent et causent la mort des cellules?

3. Mise sur pied de projets de recherche:

   - sur l'identification ou le développement de chélateurs qui soient efficaces in vivo et qui aient un minimum d'effets secondaires;
   - sur la biodisponibilité de l'aluminium dans les aliments et dans l'environnement;
   - sur les différentes formes de transport et de métabolisme in vivo.

4. Établissement d'une approche par étapes, facilement accessible, à partir de la culture de tissus ou de tests en éprouvettes, jusqu'à des modèles animaux adéquats.

5. Reconnaissance de **l'urgence de découvrir** un moyen de traiter la maladie d'Alzheimer, et attribution d'un soutien financier à long terme afin d'accélérer la mise sur pied, dans plusieurs centres, de groupes de recherche vouée exclusivement à la maladie d'Alzheimer.

6. Contribution d'une aide financière appropriée à l'importance de la recherche fondamentale.

7. Création d'équipes multidisciplinaires composées de chercheurs en sciences fondamentales, de biochimistes, de spécialistes en génétique moléculaire, de pharmacologues, de cliniciens, d'épidémiologistes et de statisticiens.

Neurorégénération

Président : Dr Albert Aguayo
Université McGill
Rapporteur : Dr Lisa McKerracher
Université McGill

Résumés des communications

Afin de mettre au point des stratégies susceptibles de contrer les conséquences sociologiques et cliniques de l'augmentation de la population âgée, il est nécessaire de comprendre le processus du vieillissement. Un aspect important de la recherche dans ce domaine consiste à étudier d'abord les processus cellulaires qui accompagnent le vieillissement normal et les maladies du système nerveux reliées à l'âge.

Alzheimer's Disease and Animal Models
Dr Donald L. Price
Johns Hopkins University

Le docteur Price a souligné le fait que des modifications cellulaires dans des populations neuronales spécifiques pourraient être à l'origine des troubles de mémoire et de comportement associés à la maladie d'Alzheimer. Il a décrit les accumulations neurofibrillaires de protéines cytosquelettiques et les dépôts amyloïdes qui sont les signes caractéristiques de cette maladie. Il a également fait remarquer que les mêmes altérations morphologiques commencent à apparaître dans le cerveau au cours du vieillissement normal.

La condition d'un singe Rhésus de 30 ans (son espérance de vie) équivaut approximativement à celle d'un être humain de 90 ans. Cet animal peut souffrir de troubles de mémoire et de problèmes cérébraux semblables à ceux que l'on observe dans la maladie d'Alzheimer.

Il a ensuite parlé des recherches qu'il effectue sur des singes Rhésus âgés, recherches dont les résultats devraient aider à comprendre les corrélations cliniques et pathologiques entre les atteintes morphologiques et l'altération des fonctions cognitives.

Regeneration and Connectivity of Injured CNS Neurons
Dr Albert Aguayo
Université McGill

Le docteur Aguayo a expliqué comment les approches utilisées pour étudier les lésions puis la régénération des neurones mammaliens parvenus à maturité peuvent aider à comprendre les processus reliés à la dégénérescence des cellules du système nerveux central. L'interaction entre les neurones du système nerveux central et leur environnement joue un rôle capital dans leur régénération. Dans un environnement approprié, ces neurones se régénèrent en effet, et rétablissent des synapses fonctionnels qui persistent toute la vie de l'animal. Toutefois, les neurones lésés qui ne se reconstituent pas, et donc qui ne rétablissent pas la connexion avec les tissus cibles, se dégénèrent et meurent en quelques mois. Une compréhension des paramètres servant à prévoir si un neurone lésé se régénérera ou non permettra de mieux comprendre les processus liés à la dégénérescence neuronale.

La biologie cellulaire doit servir d'outil pour comprendre le vieillissement et les pathologies qui l'accompagnent de même que pour observer le processus de vieillissement normal au niveau des neurones.

Les changements cytosquelettiques qui surviennent après une lésion au niveau du système nerveux central, peuvent jouer un rôle dans la dégénérescence neuronale qui s'ensuit et peuvent même, en réalité, précéder le processus dégénératif.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

- Comment s'attaquer au fait que très peu, sinon aucun travail n'a été fait pour tenter, en faisant le lien entre la biologie moléculaire et cellulaire, de comprendre la fonction des cellules nerveuses dans le processus du vieillissement? L'approche moléculaire a révolutionné plusieurs domaines de la science, comme celui de la recherche sur le cancer, et nous devons l'appliquer à l'étude du vieillissement neuronal. Bien qu'aucune solution concrète n'ait été proposée pour combler le fossé qui existe entre les approches cellulaires et moléculaires dans l'étude du vieillissement, une autre rencontre a été prévue afin de permettre une discusion plus approfondie des problèmes particuliers qui ont été soulevés au cours de la présente réunion.

- Il est important de comprendre les modifications cellulaires qui peuvent précéder la dégénérescence des neurones.

- Des cultures cellulaires seraient propices à l'étude des modifications moléculaires qui accompagnent le vieillissement, les systèmes in vivo présentement utilisés se prêtant mal à ce type d'observations.

- Si nous voulons nous poser les bonnes questions en ce qui a trait au vieillissement, il nous faut procéder à des études in situ, mais pour trouver les véritables relations de cause à effet inhérentes à ce processus, d'autres approches s'imposent.

- Du point de vue financier, il existe peu d'encouragement susceptible d'inciter les scientifiques qui travaillent dans un domaine connexe à celui du vieillissement et de la santé mentale, à réévaluer la recherche qu'ils effectuent présentement pour voir de quelle façon elle pourrait être plus directement axée sur des problèmes spécifiques à ce domaine.

Recommandations

1. Création de subventions susceptibles d'inciter les scientifiques qui travaillent dans des domaines connexes à celui du vieillissement et de la santé mentale, à réévaluer la recherche qu'ils effectuent présentement pour voir de quelle façon elle pourrait être plus directement axée sur des problèmes spécifiques à ce domaine.

2. Adoption d'une approche multidisciplinaire dans les discussions sur les problèmes reliés au vieillissement en réunissant les spécialistes de la biologie cellulaire et moléculaire du domaine des sciences neurologiques qui travaillent sur d'autres projets de recherche. De tels ateliers pourraient grandement aider à combler le fossé entre la biologie moléculaire et cellulaire.

3. Mise sur pied de moyens permettant de faciliter aux chercheurs l'accès à des patients sur lesquels une évaluation clinique a été faite, afin de leur permettre de vérifier les hypothèses émises en conclusion de recherches sur des animaux ou sur des modèles in vitro.

Neurochimie/modèles animaux

Président : Dr Patrick L. McGeer
University of British Columbia
Rapporteur : Dr William G. Tatton
University of Toronto

Résumés des communications

L'application parallèle de la neurochimie à l'examen post mortem de tissus cérébraux humains et à l'étude des lésions cérébrales chez des modèles animaux, a permis l'élaboration de nos présentes hypothèses quant aux dérèglements des mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents aux affections neurologiques. Elle a également mené au traitement efficace de certaines maladies cérébrales courantes.

Les contributions de la neurochimie au traitement de la maladie de Parkinson ont été particulièrement spectaculaires. La découverte d'une déplétion de la dopamine des corps striés chez les patients atteints de cette maladie a conduit directement au traitement substitutif par la L-dopa, ce qui a non seulement amélioré grandement la qualité de vie des parkinsoniens mais a également réduit le coût global des soins qui leur sont destinés. Tout récemment, l'activité scientifique déployée par suite de la découverte qu'un agent comme le MPTP provoque la maladie de Parkinson, de même que la recherche qui a ensuite été effectuée sur des modèles animaux ainsi obtenus, pour tenter de comprendre les mécanismes d'action de cet agent, ont permis de déduire que le *deprenyl* pourrait être utilisé pour traiter la maladie de Parkinson. Des études cliniques semblent effectivement indiquer que le traitement par le *deprenyl* non seulement réduirait les dysfonctions cérébrales conséquentes à la maladie de Parkinson, mais ralentirait le processus même sous-jacent à cette maladie.

Les analyses neurochimiques de cerveaux humains et de cerveaux de modèles animaux ont permis d'émettre un certain nombre d'hypothèses, qu'il est possible de vérifier, sur les mécanismes sous-jacents à la maladie, mécanismes dont la compréhension a constitué l'élément clé qui, à son tour, nous a permis de parfaire nos connaissances des maladies neurodégénératives. Les plus remarquables de ces hypothèses ont été celles de la cholinergie et de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer, et celle de l'excitotoxine dans la chorée de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique.

Il est important de noter qu'au cours des vingt-cinq dernières années, les Canadiens ont été presque partout au premier rang dans la recherche neurochimique en rapport avec la maladie.

An overview of Neurochemical Changes in Neurological Diseases

Dr Patrick L. McGeer
University of British Columbia

Le docteur McGeer a présenté une chronologie détaillée de l'évolution des modes neurochimiques chez l'animal, et dont l'étude a permis de suivre les mécanismes de dysfonction cérébrale chez l'être humain. Selon le docteur McGeer, il semble que les modèles animaux continueront d'aider à la recherche et qu'ils le feront vraisemblablement de plus en plus au fur et à mesure que des progrès seront accomplis en neurochimie, et en raison du fait de la combinaison des techniques neurochimiques traditionnelles avec les nouvelles approches élaborées ces dernières années en biologie fondamentale. Il a souligné que l'utilisation d'anticorps monoclonaux dans l'identification et la localisation d'épitopes protéiniques spécifiques, l'application de techniques visant à découvrir les modifications de l'expression génique dans divers troubles cérébraux, de même que la manipulation expérimentale de l'expression génique, constituent toutes des démarches qui, combinées à des approches neurochimiques, offrent un espoir certain. La neurochimie chez des modèles animaux vivants est devenue une réalité pratique avec les techniques de plus en plus élaborées comme la microdialyse cérébrale et les déterminations électrochimiques in vivo qui permettront des études longitudinales sur les dérèglements neurochimiques.

Animal Models and Neurodegenerative Diseases

Dr Paul Bédard
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Dans cette présentation, le docteur Bédard a clairement expliqué comment, au moyen du MPTP, un agent qui provoque la maladie de Parkinson, on pouvait recréer l'image de cette maladie chez des animaux. La première étape consiste à tenter de reproduire chez un animal approprié, la condition humaine que l'on veut étudier, soit une maladie ou le vieillissement, à l'aide de moyens mécaniques, chimiques, pharmacologiques ou microbiens. Les facteurs déterminants dans l'évaluation de la similarité du phénotype modèle avec celui qui est propre à un trouble cérébral spécifique, consistent en examens conjoints d'ordre clinique, neuropsychologique, pathologique, électrophysiologique et biochimique. Au cours de cet atelier, on a admirablement décrit, dans plusieurs présentations, des modèles qui reproduisaient avec une parfaite similarité les détails phénotypiques propres à certains troubles cérébraux spécifiques. Une fois que la validité phénotypique a été établie chez des modèles animaux, on peut utiliser ces derniers pour travailler sur les processus cellulaires et moléculaires responsables de ces problèmes. Les modèles animaux sont donc d'une valeur inestimable dans la mise au point de traitements contre les maladies liées au vieillissement et dans la vérification de leur efficacité. Jusqu'à maintenant, ils ont grandement servi à l'étude des méthodes visant à atténuer les troubles cérébraux. Espérons toutefois qu'ils nous permettront dans un proche avenir de guérir ce type de maladies.

Un bon modèle animal doit reproduire le plus fidèlement possible les caractéristiques d'une maladie donnée. Il doit en présenter les mêmes modifications pathologiques suivies des mêmes altérations biochimiques, de même qu'une image clinique identique. Le modèle doit répondre aux mêmes médicaments auxquels réagit l'être humain atteint d'une telle maladie, et présenter les mêmes effets secondaires que ce dernier. Enfin, et c'est la condition la plus difficile à obtenir, la pathogenèse de la maladie doit être la même chez le modèle animal que chez l'être humain.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

La recherche sur le vieillissement et la santé mentale par des approches «de l'intérieur vers l'extérieur» et «de l'extérieur vers l'intérieur», exigera une collaboration étroite entre les scientifiques d'une grande variété de disciplines comme la biologie moléculaire, la neurochimie et la médecine.

- Le docteur Bédard a décrit ce que l'on pourrait appeler une approche «de l'extérieur vers l'intérieur». Elle consiste à déterminer d'abord la présence d'un trouble clinique et des anomalies physiologiques qui l'accompagnent, et à procéder ensuite à l'étude des modifications chimiques sous-jacentes à ces anomalies, dans l'espoir de découvrir les facteurs génétiques, microbiens ou toxiques responsables de la maladie. Avec l'émergence de nouvelles techniques axées sur la génétique, il devrait être possible d'adopter également une approche «de l'intérieur vers l'extérieur», c'est-à-dire de découvrir des séquences génétiques anormales, dans l'espoir d'identifier les protéines anormalement produites, pour en arriver subséquemment à découvrir l'origine même de la maladie et des problèmes physiologiques et cliniques qui en résultent. Dans l'avenir, ces deux approches seront le plus souvent utilisées de pair plutôt que séparément. Les troubles cérébraux liés à une anomalie monogénique feront vraisemblablement l'objet d'une approche «de l'intérieur vers l'extérieur» alors que ceux qui sont dus à une anomalie polygénique ou à un facteur toxique pourront plus facilement être évalués «de l'extérieur vers l'intérieur».

Des méthodes visant à assurer l'efficacité d'un travail interdisciplinaire doivent constituer les bases mêmes d'un programme national de recherche sur le vieillissement et la santé mentale.

- Comment pouvons-nous nous assurer que la recherche axée sur la biologie puisse être menée en collaboration avec les épidémiologistes et les travailleurs en soins de santé, de manière à ce qu'elle soit orientée vers des problèmes spécifiques reliés au vieillissement et à la santé mentale?

- Bien que le Canada ait une équipe relativement importante de chercheurs en sciences neurologiques, et bien qu'au cours des vingt-cinq dernières années les Canadiens aient été au premier rang de la recherche neurochimique axée sur la maladie, la baisse du nombre d'étudiants en recherche des dernières décennies se traduira par une pénurie importante de scientifiques, surtout après 1995.

Les problèmes de société engendrés par l'augmentation de la population âgée sont d'une telle ampleur qu'un pourcentage fixe du budget fédéral prévu pour les soins hospitaliers (i.e. 1/2 de un pour cent) devrait être consacré à la recherche sur le vieillissement et la santé mentale.

- Comment les scientifiques canadiens peuvent-ils avoir facilement accès à des modèles animaux uniformes et de bonne qualité quand il n'existe présentement aucun programme d'élevage en vue d'assurer un approvisionnement en animaux âgés?

Une fois que les caractéristiques phénotypiques d'un modèle animal ont été vérifiées, ce dernier constitue un outil essentiel dans la mise au point et l'application de stratégies thérapeutiques. Aux États-Unis, on retrouve des exemples de programmes fructueux d'élevage, comme ceux du National Institute on Aging et de l'ancien National Center for Primate Biology (qui s'appelle maintenant le Regional Primate Research Center de l'Université de la Californie à Davis) qui approvisionnent les chercheurs, le premier en souris isogéniques âgées, et le second, en primates également âgés.

Recommandations

1. Attribution de subventions à la recherche en considérant comme condition essentielle un travail de collaboration entre diverses disciplines.
2. Financement directement axé sur la recherche sur le vieillissement et la santé mentale, de façon à ce que les neuroscientifiques canadiens d'expérience et ceux qui viennent de terminer leur formation soient attirés vers ce domaine expérimental.
3. Mise sur pied de programmes canadiens d'élevage afin d'assurer aux chercheurs un approvisionnement adéquat en modèles animaux âgés, uniformes, et de bonne qualité.
4. Organisation de fréquentes rencontres multidisciplinaires (comme celle-ci) à l'intention des scientifiques intéressés aux problèmes reliés au vieillissement, dans le cadre d'un programme national de recherche dans ce domaine.

Psychogériatrie

Présidente : Dr Marie-France Rivard
Hôpital Royal Ottawa
Rapporteur : Dr Carole Cohen
Sunnybrook Medical Center

Résumés des communications

Depuis les dix dernières années, bien du travail a été accompli dans le domaine de la psychogériatrie, en ce qui a trait aux services cliniques. Il nous faut maintenant regarder au-delà du diagnostic et orienter la recherche de façon plus spécifique. Dans sa communication sur la dépression, le docteur Nair a expliqué les principaux problèmes reliés aux personnes âgées, et a émis des suggestions quant à la mise sur pied de nouvelles stratégies. Le docteur Marie-France Rivard nous a éclairés sur la recherche clinique qui se fait au Canada en psychiatrie gériatrique.

Research on Depression in the Elderly: Present and Future
Dr N.P.V. Nair
Centre de recherche de l'hôpital Douglas

Un des facteurs qui complique la recherche dans ce domaine est le manque de critères diagnostiques adéquats chez les personnes âgées. Les schémas actuels sont trop restreints et ne tiennent pas compte du fait que bien des patients âgés présentent des signes atypiques et qu'ils ont souvent plus de symptômes somatiques et cognitifs qu'affectifs.

La dépression est un problème psychiatrique fréquent au cours de la vieillesse. Dans des échantillons donnés de population, la prévalence de la dépression grave est de 2 à 4 pour cent, et celle de formes plus légères de cette affection, de l'ordre de 5 à 40 pour cent. Les patients chez lesquels l'apparition de la dépression est tardive peuvent cependant présenter des différences dans les antécédents familiaux, de même que dans les paramètres biologiques, les signes cliniques, l'évolution et le dénouement de la maladie, comparativement à ceux qui souffrent de dépressions à répétition, et ce depuis un âge relativement peu avancé. De plus, il n'est pas tout à fait évident que ce que nous avons appris sur la neurobiologie de la dépression chez les jeunes patients soit également applicable aux personnes âgées. Par conséquent, l'étude de la dépression chez les vieillards peut être très complexe et nécessiter, dans l'avenir, la mise au point de nouvelles approches thérapeutiques.

Chez les personnes âgées, un autre aspect à la fois intéressant et important de la recherche réside dans la coexistence de la démence et de la dépression. Chez ces patients, en effet, la dépression est souvent accompagnée d'une altération des fonctions intellectuelles, laquelle peut être relativement généralisée et correspondre à tous les aspects de la dépression, et non pas seulement à ceux de l'énergie et des pulsions. Le traitement de la dépression améliore en même temps les fonctions intellectuelles, bien que les deux types de symptômes observés dans ces cas puissent, en réalité, s'atténuer séparément. De plus, il est assez fréquent d'observer la dépression dans certaines formes de démence comme la maladie d'Alzheimer, surtout à ses débuts. Certains chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle cette coexistence ne serait pas simplement due au hasard, mais qu'elle proviendrait plutôt d'une association clinique et neurobiologique entre les deux affections.

Finalement, la recherche sur le traitement de ces types de problèmes est rendue plus difficile en raison de facteurs inhérents au fait même qu'elle s'effectue auprès de personnes âgées. Non seulement les groupes de thérapie sont-ils hétérogènes, mais souvent, les patients souffrent de problèmes physiques nécessitant une médication, laquelle peut nuire aux études de médicaments spécifiques à la dépression. La cinétique des médicaments est également altérée chez les personnes âgées, et cet aspect doit être pris en considération dans l'élaboration des protocoles de recherche, les antidépresseurs constituant la base du traitement de la dépression. On a tenté de bien des façons de traiter les personnes âgées atteintes de cette maladie, entre autres par la vitamine E, le lithium, les nouveaux inhibiteurs de la MAO (monoamine-oxydase), et la combinaison d'agents nootropes et d'antidépresseurs. En général, cependant, les traitements médicamenteux, la cinétique des antidépresseurs, de même que l'interaction des médicaments n'ont pas été étudiés de façon adéquate dans cette population.

Au Canada, la plupart des neurologistes ne travaillent pas auprès des populations âgées; nous devons tenter de trouver des moyens de les amener à le faire.

À l'avenir, on devrait procéder à des études longitudinales auprès de cohortes de jeunes dépressifs, de dépressifs âgés qui souffrent de cette maladie depuis longtemps, d'autres personnes âgées dont la dépression est de manifestation récente, en appariant ces patients selon l'âge et le sexe. Ces recherches devraient consister en une observation rigoureuse, auprès de ces échantillons de population, des dérèglements physiques et neurologiques, de l'état neuropsychologique et d'une variété de marqueurs biologiques, de façon à fournir une image plus complète de l'étiologie, de l'évolution clinique, et du dénouement de la dépression chez les personnes âgées.

Sampling of Canadian Clinical Research in Geriatric Psychiatry

Dr Marie-France Rivard
Hôpital Royal Ottawa

En novembre et décembre 1989, on a procédé à un sondage téléphonique sur les programmes canadiens de recherche en psychiatrie gériatrique. On a demandé aux directeurs de ces programmes de nous énumérer les projets de recherche clinique sur lesquels ils travaillaient ou qu'ils venaient tout juste de terminer. Le sondage a porté sur les six universités suivantes : Colombie-Britannique, Western Ontario, Toronto, McMaster, Ottawa et McGill.

Le sondage a permis de conclure que des projets de recherche clinique présentement en cours portent sur les sujets suivants:

- Épidémiologie
- Psychométrie et neuropsychologie
- Problèmes cliniques difficiles
- Services cliniques, méthodes de traitement et d'éducation
- Pharmacologie
- Pharmacocinétique.

Au cours de leurs recherches, les scientifiques canadiens doivent faire face à de nombreux problèmes, notamment:

- la mise sur pied de services cliniques appropriés;
- la difficulté de recruter des chercheurs cliniciens;
- des obstacles d'ordre éthique et qui ont trait à la capacité pour une personne atteinte de démence ou d'une autre maladie psychiatrique grave, de consentir et de participer aux recherches;
- des difficultés à définir des projets de recherche spécifiques et d'une valeur scientifique certaine, du fait qu'ils portent sur des populations atteintes de maladies multiples, et qu'il n'est donc pas facile de généraliser;
- le fait d'avoir à négliger certains aspects de la recherche en raison des difficultés à obtenir un consentement, de l'obligation de respecter le code d'éthique, ou du manque d'intérêt ou de ressources cliniques de soutien, comme par exemple, dans des études sur la paranoïa ou encore sur l'alcoolisme.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

Les neurologistes du comportement travaillent en collaboration avec les neuropsychologues et les psychiatres en gériatrie; il faudrait inciter les autres neurologistes à en faire autant.

- Comment les sciences neurologiques peuvent-elles être intégrées à la psychogériatrie?

- Dans l'avenir, la recherche en neuropsychologie doit aller au-delà du diagnostic et s'orienter vers des domaines plus spécifiques de la maladie.

- Comment améliorer la formation des chercheurs, en particulier des psychiatres en gériatrie?

- Comment parvenir à une meilleure collaboration entre toutes les disciplines intéressées au vieillissement et à la santé mentale?

Il doit s'effectuer davantage de recherche en méthodologie de la recherche.

- Comment inciter les dirigeants actuels dans le domaine, à promouvoir la recherche, et comment les appuyer dans cette démarche?

- De quelle façon peut-on venir en aide aux centres géographiquement isolés, notamment grâce à des subventions de développement, des études multi-centres et à l'utilisation des ressources et des éléments locaux?

La priorité doit être donnée à la recherche multidisciplinaire de haute qualité et qui est pertinente du point de vue clinique.

- Comment faire en sorte que la recherche clinique soit pertinente?

Recommandations

1. Nomination, au sein du CRM, d'une personne ou d'un comité chargé de promouvoir la recherche dans le domaine de la santé mentale et du vieillissement, y compris la recherche clinique. La tâche de cette personne ou de ce comité consisterait à effectuer l'inventaire de ce qui se fait présentement dans ce domaine, à évaluer ce qui devrait y être fait, et à offrir aux scientifiques des occasions de se rencontrer et de développer des liens grâce à échanges constants.

2. Organisation par le CRM, d'un concours spécial ayant pour but de mettre sur pied un projet de recherche multidisciplinaire axée sur le diagnostic et le traitement des principales maladies mentales, y compris la démence et les problèmes qui lui sont liés, les troubles affectifs et les maladies neuro-psychiatriques qui affectent grandement la qualité de vie des patients âgés.

3. Promotion de la recherche sur le vieillissement normal, afin d'en arriver à élaborer des méthodes de prévention et de diagnostic précoce de la maladie, de même que des moyens d'en identifier les facteurs de risque.

4. Promotion par le CRM, de la formation en recherche sur le vieillissement et la santé mentale, par l'attribution de bourse de recherche au niveau post-doctoral et de bourses de scientifiques.

5. Élaboration d'études longitudinales faites en collaboration entre diverses disciplines, sur des cohortes de jeunes dépressifs, de patients souffrant de dépression depuis longtemps, d'autres personnes âgées dont la dépression est de manifestation récente, en appariant ces patients selon l'âge et le sexe.

6. Participation de neuropsychiatres à la conception et à la mise sur pied des projets de recherche en épidémiologie de base, en sciences neurologiques et en génétique moléculaire, de façon que les populations soient choisies et comprises de façon adéquate.

7. Adoption, par le CRM, de moyens de faire connaître les recommandations formulées au cours de cette rencontre, aux doyens et aux directeurs des départements appropriés, et ce à travers le pays, et de les inciter à présenter des candidatures dans le cadre des programmes de recherche et des formes de financement dont il a été fait mention précédemment.

Épidémiologie

Président : Dr Denis Gauvreau
Institut national de la recherche scientifique (INRS-Santé)
Rapporteur : Dr Alexander MacPherson
McMaster University

Résumés des communications

Deux importantes communications ont permis d'éclairer le débat sur l'épidémiologie des troubles de santé mentale chez les personnes âgées. Le docteur Gerry Hill a présenté de l'information démographique sur la population âgée d'aujourd'hui et de demain. Le docteur Denis Gauvreau s'est penché sur une condition spécifique, la maladie d'Alzheimer : il a examiné les problèmes méthodologiques inhérents à l'étude de cette maladie, et il a suggéré des approches visant à faire face à certains de ces problèmes.

The Epidemiology of Aging in Canada
Dr Gerry Hill
Laboratoire de lutte contre la maladie, Ottawa

Nous vivons dans une époque fabuleuse où le taux de mortalité diminue chez les personnes des deux sexes et dans toutes les catégories d'âge.

Le docteur Hill a fait remarquer que l'espérance de vie se prolongeant de façon remarquable au Canada, le profil de la maladie s'en trouvera considérablement changé, surtout en ce qui a trait aux troubles mentaux. Actuellement, les personnes âgées (65 ans et plus) représentent 11 % de la population, mais 37% des jours d'hospitalisation attribuables aux troubles mentaux leur sont impartis. De plus, parmi les 160 000 personnes qui vivent dans des maisons de repos, la prévalence des troubles mentaux, surtout de la diminution des facultés intellectuelles, est considérable: selon certains sondages, plus de 50% de cette population serait atteinte de tels problèmes.

En raison de projections selon lesquelles la proportion de personnes âgées fera plus que doubler aux cours des cinquante prochaines années, la possibilité de leur offrir des services psychiatriques adéquats, en particulier dans les cas de psychose organique, constitue un problème inquiétant. Les solutions que pourraient apporter de nouvelles méthodes de prévention et de traitement sont retardées par un manque presque total de données épidémiologiques sur la distribution, au Canada, de la démence sénile et des syndromes qui lui sont reliés, de même que sur les facteurs de risque relatifs à ces troubles.

La loi de Gompertz est une fonction linéaire du logarithme du quotient de mortalité.

Selon le docteur Hill, du point de vue biologique, il vaut mieux observer les tendances dans des cohortes successives plutôt que les changements séculaires dans des catégories d'âge spécifiques. Ce qui a pu être réalisé en appliquant la loi de Gompertz aux données sur les taux de mortalité. Les résultats de cette étude ont montré que les nouvelles cohortes vivent beaucoup plus longtemps. En supposant que cette tendance se maintienne, dans les cohortes les plus récentes, 17% des hommes atteindront l'âge de 90 ans et 2%, celui de 100 ans. Pour les femmes, les proportions seront de 37 et de 10% respectivement - statistiques vraiment remarquables!

Le docteur Hill a poursuivi en signalant certaines des lacunes que comportent les études épidémiologiques, et il a décrit les recherches conjointes qui se poursuivent à l'échelle nationale, et qui tiennent une place importante dans le Programme d'aide à l'autonomie des personnes âgées. Les objectifs de ces recherches sont les suivants:

- Évaluer la prévalence de la démence, en particulier de celle du type Alzheimer, parmi les personnes âgées de chacune des cinq régions du Canada, de même que le fardeau que cette réalité représente pour ceux qui prennent soin de ces malades;

- Déterminer, au pays, les facteurs de risque relatifs à la démence de type Alzheimer, et la proportion des cas de cette maladie attribuable à chacun d'eux;

- Créer au pays un réseau de chercheurs et une base uniforme de données afin de favoriser les études épidémiologiques sur la démence.

Cette étude devra porter sur un échantillon représentatif de 12 500 Canadiens âgés. Ceux chez lesquels on aura constaté une diminution des fonctions intellectuelles subiront un examen clinique. Les sujets dont cet examen aura confirmé qu'ils souffrent effectivement de démence seront intégrés dans des études de contrôle des cas.

Epidemiology of Alzheimer's Disease : A Biologist's Point of View

Dr Denis Gauvreau
Institut national de la recherche scientifique
(INRS-Santé)

Le docteur Gauvreau a décrit la maladie d'Alzheimer comme la maladie dégénérative la plus importante et la plus fréquente chez les personnes âgées. Il a identifié quatre problèmes méthodologiques dans la recherche sur la démence de type Alzheimer parmi la population âgée:

- la difficulté de distinguer entre le processus normal du vieillissement et les processus pathologiques qui peuvent l'accompagner;
- la difficulté de poser avec certitude un diagnostic clinique;
- Le manque de conformité entre l'état clinique et les observations neuropathologiques;
- la difficulté à obtenir des témoins non porteurs de la maladie, c'est-à-dire la nécessité de distinguer entre des témoins non porteurs de la maladie et d'autres qui ne présentent pas les facteurs provoquant la maladie.

Selon le docteur Gauvreau, en raison du fait que plusieurs maladies reliées au vieillissement peuvent dépendre de nombreux facteurs, une approche multidisciplinaire basée surtout sur une approche combinée de la génétique et de l'épidémiologie offrirait de meilleures chances de réussite dans la découverte d'informations valables sur ces problèmes.

Le manque d'une définition claire et concrète de ce qu'est la maladie d'Alzheimer, le fait que nous ne puissions disposer de modèles animaux pour en faire l'étude, l'occurrence de cas «apparemment» sporadiques et familiaux de cette maladie, et le fait que le phénomène du vieillissement aurait vraisemblablement un rôle étiologique à jouer dans le développement de la maladie d'Alzheimer, voilà quelques-uns des éléments clés à considérer dans l'élaboration des protocoles de recherche sur cette maladie.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

Notre groupe a beaucoup travaillé à l'élaboration d'un langage commun à toutes les disciplines intéressées aux problèmes du vieillissement et de la santé mentale; de toute évidence, nous avons besoin de plus de discussions interdisciplinaires.

- Comment pouvons-nous élaborer un langage commun à toutes les disciplines intéressées au domaine du vieillissement et de la santé mentale?

- Facteurs favorables à la recherche épidémiologique sur le vieillissement et la santé mentale au Canada :

– présence de chefs de file (bien qu'ils soient dispersés) dans le domaine de l'épidémiologie du vieillissement et de la santé mentale;

Dans certaines parties du Québec, on rencontre des histoires génétiques qui remontent à plusieurs générations; dans bien des régions du pays vivent en effet des populations stables propices à des études longitudinales.

– population comportant certaines caractéristiques propices à des études longitudinales.

Nous devons former plus de médecins épidémiologistes dans ce domaine.

- Facteurs défavorables à la recherche épidémiologique sur le vieillissement et la santé mentale au Canada:

Il est urgent de faire des évaluations appropriées; les contraintes imposées par l'âge font que même dans les études de médicaments, l'efficacité de ces derniers n'est pas évaluée auprès des personnes âgées qui en sont les principaux consommateurs.

– les chercheurs canadiens qui travaillent dans ce domaine ne se rencontrent qu'occasionnellement, et comme ils sont dispersés, ils peuvent ne pas faire un travail approprié à un projet d'ensemble;
– il n'existe pas suffisamment de financemment pour permettre aux cliniciens de participer à des recherches épidémiologiques ou encore de procéder à des études d'évaluation par la méthode épidémiologique;

- sauf peut-être à l'Université de Toronto, il n'existe pas, au niveau académique, de grand intérêt pour l'épidémiologie des troubles psychiatriques chez les personnes âgées.
- Le CRM semble un peu réticent à financer des projets de recherche en évaluation ou en épidémiologie.

- Il est essentiel de faire la différence entre travail multi- et interdisciplinaire. Dans une équipe multidisciplinaire, des chercheurs de plusieurs disciplines travaillent en parallèle, apportant leur contribution à la solution d'un problème. Dans une équipe interdisciplinaire, les spécialistes de diverses disciplines travaillent ensemble à élaborer des théories et à mettre sur pied de nouvelles approches, ce qui donne des résultats bien au-delà de ceux que chaque discipline pourrait individuellement obtenir. Le travail interdisciplinaire est particulièrement stimulant et selon nous, il est essentiel si l'on veut assurer l'efficacité de la recherche.

- L'évolution de notre système de soins de santé fera inévitablement augmenter les besoins de personnel affecté aux soins des personnes âgées, que ce soit dans les institutions ou à la maison. Nous devons donc en apprendre bien davantage sur les rapports entre les patients âgés et ceux qui en prennent soin.

- Comme l'a démontré le travail sur l'identification du gène de la fibrose kystique, il est important, dans des études de populations, d'obtenir des spécimens biologiques en vue d'analyses rétrospectives.

- Il faut de la continuité dans les études longitudinales, afin d'avoir une perspective de dix ans auprès de populations stables, de monter des registres de cas, particulièrement pour la démence, et de mettre sur pied et maintenir des équipes interdisciplinaires.

En travaillant ensemble au cours de cet atelier, nous avons été en mesure de constater jusqu'à quel point le travail interdisciplinaire peut être difficile. Nous avons découvert que la définition de l'épidémiologie n'est pas la même pour tous, que les éléments dont un biologiste a besoin en épidémiologie diffèrent de ceux que comporte le type d'épidémiologie classique qui a été enseignée à plusieurs d'entre nous. Nous avons constaté que même si nous sommes tous associés au projet canadien de recherche sur la démence, nous en avons tous des points de vue différents.

Recommandations

1. Tenue d'un petit atelier national formé de biologistes, de cliniciens et d'épidémiologistes, en vue de poursuivre les discussions interdisciplinaires entamées au cours de cette rencontre;

2. Création d'un projet d'étude conjointe (au moins en psychiatrie, en neurologie, en gériatrie, et en neuropsychologie) visant à établir des critères diagnostiques et des méthodes de dépistage. Bien qu'une grande partie de ce travail puisse être effectué dans le cadre du Programme national sur la démence, il doit faire l'objet d'une attention particulière et constante.

3. Maintien du financement par les organismes de subvention appropriés, de la recherche sur l'évaluation des méthodes de prestation des soins de santé destinés aux personnes âgées.

4. Consentement à ce que la recherche sur les travailleurs en soins de santé soit reconnue comme un domaine pouvant bénéficier de financement.

5. Établissement d'au moins deux centres nationaux, dont l'un francophone et l'autre anglophone, de projets de recherche épidémiologique interdisciplinaire échelonnés sur une période de dix ans, et qui porteraient sur les personnes âgées.

Nouveaux développements thérapeutiques

Président : Dr Evert Vos
Ciba Geigy Canada Ltée
Rapporteur : Dr Luc Vachon
Sandoz Canada Inc.

Résumé des communications

Le docteur Mondadori a présenté un aperçu de la structure et de l'action biochimique du piracetam et de ses analogues, et il a révélé les dernières données expérimentales relatives à l'effet de ce produit sur la mémoire, effet qui a été mesuré grâce à l'évaluation de la diminution de la latence chez des animaux auxquels on avait administré ce produit. De son côté, le docteur Herrling a dressé le tableau des connaissances actuelles sur les récepteurs des acides aminés excitateurs.

New Findings on the Mechanism of Action of the Piracetam-like Nootropics; a Potential Step Towards Improvement of Therapy
Dr Cesare Mondadori
Ciba Geigy, Suisse

Selon le docteur Mondadori, on n'est pas encore certain du mécanisme par lequel les nootropes du type piracetam stimulent la mémoire, et de récentes observations semblent indiquer qu'il y aurait interaction avec les stéroïdes.

Les résultats des travaux laissent à penser que les composés du type piracetam exercent sur la mémoire une action stimulante qui serait transmise grâce à des mécanismes reliés aux récepteurs à l'aldostérone. Les effets positifs de ces composés sont évidemment neutralisés par l'administration d'un agent bloquant de ces récepteurs, ou par une surrénalectomie, alors qu'un traitement substitutif à la corticostérone ou à l'aldostérone rétablit cette action sur un animal surrénalectomisé. Le fait que les récepteurs à l'aldostérone ne semblent pas transmettre les effets de la stimulation de la mémoire des agents cholinergiques semble indiquer que ces récepteurs possèdent un certain degré de spécificité envers le piracetam et ses analogues.

Les stéroïdes semblent jouer un rôle sur les effets qu'ont les nootropes de stimuler la mémoire; ce pourrait être la raison pour laquelle seul un nombre limité de patients répondent au traitement par ce type de produit, i.e. les effets thérapeutiques des nootropes peuvent dépendre du profil endocrinien d'un patient.

L'action biochimique du piracetam et de ses analogues doit faire l'objet de plus amples recherches basées sur d'autres prémisses; on doit également poursuivre des études visant à déterminer si des systèmes autres que le système endocrinien pourraient avoir une influence sur les effets de ces produits.

A la lumière de ces découvertes, on a émis l'hypothèse selon laquelle les variations dans le profil endocrinien des individus pourraient expliquer le fait que seul un nombre limité de patients auxquels on a administré un composé du type piracetam v ont répondu de façon positive. On a proposé l'utilisation d'un traitement adjuvant, l'administration de stéroïdes, comme nouvelle approche thérapeutique aux problèmes de mémoire.

Neurobiology and Clinical Applications of Modulators of Excitatory Amino Acids
Dr P. Herrling
Sandoz, Suisse

Dans sa communication, le docteur Herrling a décrit les récepteurs des acides aminés excitateurs, lesquels sont très différenciés, et semblent situés uniquement dans le système nerveux central. Ils comprennent les récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les autres, les récepteurs à l'AMPA (acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyle-4-isoxazole propionique), à l'acide kaïnique et les récepteurs métaboliques.

Il a parlé de ces trois types de récepteurs d'un point de vue physiologique et pharmacologique. Le docteur Herrling a ensuite expliqué les processus ioniques et biochimiques associés à l'activation de ces récepteurs, les différences entre les récepteurs au NMDA et les autres types de récepteurs des acides aminés excitateurs, en ce qui a trait à leur localisation pré- et post-synaptique, de même que les effets électrophysiologiques engendrés par leurs antagonistes respectifs. Il a également souligné la récente découverte de synapses presque purement «NMDA».

Diverses compagnies pharmaceutiques poursuivent présentement des recherches fondamentales et cliniques en vue de mettre au point de nouveaux produits capables d'exercer une action modulatrice sur les récepteurs des acides aminés excitateurs. On a évalué les possibilités thérapeutiques de ces produits dans diverses maladies comme l'épilepsie, la migraine, l'ischémie cérébrale, la neurodégénérescence et les troubles liés au vieillissement.

Points essentiels de discussion et d'interrogation

Aux États-Unis, on a appelé les années 90 «decade of the brain» (décennie du cerveau). Au Canada, nous devons également mettre l'accent sur un tel thème.

- Étant donné la nature et la gravité des problèmes que, selon des analyses démographiques, le vieillissement de la population risque d'engendrer au pays, nous devons nous préoccuper du peu de recherche qui se fait dans le domaine du vieillissement et de la santé mentale.

  D'un côté, nous avons au pays des chercheurs compétents, et ils ont à leur disposition les installations appropriées à du travail compétitif de très bonne qualité tant au niveau de la recherche fondamentale qu'à celui des études cliniques. D'un autre côté, ces ressources sont présentement beaucoup trop limitées et quelque peu dispersées.

- Comment pouvons-nous augmenter au Canada le nombre de scientifiques bien qualifiés en recherche clinique sur le vieillissement et la santé mentale?

- Dans le domaine du vieillissement et de la santé mentale, le Canada manque d'une infrastructure de sociétés bien organisées, comme il en existe dans d'autres domaines, telle la Société canadienne du cancer, les Fondations des maladies du coeur du Canada, etc., pour garantir une recherche efficace à la grandeur du pays.

- Afin de donner à la recherche une direction visant à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques, nous devons nous fixer trois types d'objectifs déterminés selon le temps qu'il nous faudra pour réaliser chacun d'eux.

1. objectifs à court terme:
- tirer le maximum des traitements qui existent déjà;
- en arriver à un consensus sur les aspects conceptuels et méthodologiques qui doivent être pris en considération dans l'élaboration d'essais cliniques de même que sur les résultats de traitements qui peuvent être considérés comme satisfaisants;
- axer la recherche sur l'identification des marqueurs biologiques propres à diverses maladies et conditions associées au vieillissement, domaine où nos connaissances actuelles sont très limitées;

Il y a un manque de normalisation en ce qui a trait à la classification, au diagnostic, et aux outils d'évaluation, ce qui nous limite dans l'interprétation des informations que nous possédons sur le sujet.

De plus amples recherches sur les personnes âgées en bonne santé pourraient nous fournir de l'information très utile.

2. objectifs à moyen terme
- dans une première étape, mettre au point des traitements symptômatiques;
- dans une seconde étape, élaborer des approches thérapeutiques susceptibles de modifier, chez les personnes âgées, l'état et la progression des maladies et des autres conditions propres à cette tranche de la population;

Les objectifs à moyen et à long terme seront vraisemblablement atteints non seulement par la mise au point de nouveaux médicaments, mais également par des modifications du mode de vie et par l'élimination de certains facteurs liés à l'environnement.

3. objectif à long terme:
- orienter finalement la recherche sur la mise au point de moyens de s'attaquer directement aux causes des maladies et des problèmes reliés au vieillissement et à la santé mentale.

- Des processus d'évaluation bien définis doivent être établis avant les recherches à long terme (de dix ans au maximum), puis les programmes de recherche doivent strictement s'y conformer.

Recommandations

1. Les organismes de subventions devraient lancer un concours spécial destiné à la recherche sur le vieillissement et la santé mentale. Ce concours aurait pour but non seulement de permettre une augmentation des ressources, mais également d'améliorer l'infrastructure nationale dans ce domaine.

2. On devrait attribuer des subventions à long terme pour étudier les mécanismes sous-jacents au vieillissement et aux maladies qui lui sont reliees.

3. En raison de la population relativement restreinte du pays et de ses ressources limitées, la recherche et le financement devraient être concentrés sur les priorités qui ont été établies précédemment, c'est-à-dire sur la poursuite, par des groupes de chercheurs chevronnés, d'objectifs à court, à moyen et à long terme.

4. Le gouvernement, les universités et les industries devraient collaborer davantage, autant du point de vue quantitatif que qualitatif; ils profiteraient ainsi mutuellement de ces échanges des ressources intellectuelles et financières.

Résumé et allocution de fermeture

Dr Donald Baxter
Institut neurologique de Montréal

Dr Ian Rusted
Memorial University of Newfoundland

Jusqu'à récemment, nous entrevoyions comme inévitables les problèmes physiques, intellectuels et émotionnels de nos aînés, et nous avions tendance à penser qu'allaient de soi les conséquences néfastes de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, et des autres problèmes neurodégénératifs qui les affectent. Toutefois, depuis une douzaine d'années, l'explosion de nouvelles connaissances dans le domaine du vieillissement et de la santé mentale change notre manière d'envisager ces problèmes.

Nous entrons maintenant dans une époque où il est tout à fait réaliste de penser que, bien que nous ne puissions pas arrêter le vieillissement, nous sommes peut-être en mesure d'amenuiser certains des problèmes physiques et intellectuels qui touchent les personnes âgées, de comprendre et de maîtriser les symptômes dépressifs auxquels elles sont sujettes, et surtout ceux de la maladie d'Alzheimer et des problèmes dégénératifs qui lui sont associés.

Les communications intéressantes et très instructives qui ont été présentées au cours de cet atelier de deux jours ont permis de confirmer ces espoirs et de conclure que de toute évidence, si les coûts de la recherche augmentent, les frais de soins de santé, de leur côté, s'en trouvent grandement diminués.

Au Canada, plusieurs facteurs favorisent la recherche sur le vieillissement et la santé mentale, notamment:

- une importante communauté de spécialistes des sciences neurologiques possédant la compétence et les intérêts nécessaires pour travailler dans ce domaine;
- une solide expérience en travail multidisciplinaire de recherche axée sur la maladie;
- un soutien assuré par le Conseil de recherches médicales, aux programmes de recherche clinique et de formation en sciences neurologiques;
- un système universel de soins de santé pourvu de grands avantages en ce qui a trait à la solution des problèmes inhérents à ce type de recherches;
- une bonne expérience dans le financement de subventions de fonctionnement pour des projets individuels ou des subventions de programmes communs de recherche et, depuis récemment, dans celui des réseaux ou des programmes conjoints avec l'industrie.

Il est encourageant de noter que malgré le fait que les discussions qui ont lieu au cours de cette rencontre aient porté sur des sujets relevant de sept disciplines différentes, les spécialistes de ces divers champs d'action, après avoir émis des recommandations importantes et spécifiques à chaque groupe de travail, en soient également venus à formuler les six recommandations générales que voici :

1. Presque tous les groupes ont appuyé la nomination par le Conseil de recherches médicales, d'une personne ou d'un comité responsable de la mise sur pied d'un programme de recherche sur le vieillissement et la santé mentale. Ce programme comporterait des objectifs bien définis, à court, à moyen et à long terme. Tous ont appuyé la suggestion selon laquelle la démarche finale de cette personne ou de ce comité consisterait à adresser au gouvernement une proposition lui demandant que, dans le but d'améliorer la qualité de vie des personnes âgées et, par le fait même, de réduire le coût des soins de santé, la recherche sur le vieillissement et la santé mentale au Canada soit considérée comme une priorité.

2. Dans les critères de financement de la recherche sur le vieillissement et la santé mentale, prise en considération comme facteur essentiel que les études soient poursuivies en collaboration entre plusieurs disciplines.

3. Attribution de subventions ou d'autres avantages susceptibles d'encourager les scientifiques qui travaillent dans des domaines connexes à celui du vieillissement et de la santé mentale, à réévaluer la pertinence de leur recherche actuelle, relativement à ce thème précis.

4. Des études épidémiologiques de longue durée s'imposent en raison de la lenteur des mécanismes sous-jacents aux processus du vieillissement, et des maladies qui lui sont liées.

5. Élaboration de projets de recherche sur le vieillissement normal, afin de permettre la mise au point, face à la maladie, des moyens de prévention, de diagnostic précoce et d'identification des facteurs de risques.

6. Attribution, par le Conseil de recherches médicales, de bourses de formation postdoctorale et de bourses de scientifiques, afin de promouvoir la recherche sur le vieillissement et la santé mentale.

A une époque où bien des revues scientifiques renferment des articles traitant du danger de l'isolement des disciplines, le déroulement de cette rencontre de même que les recommandations qui en sont ressorties viennent davantage confirmer l'importance d'une recherche interdisciplinaire, non seulement au pays, mais à l'échelle internationale.

Le temps est venu de tirer profit du potentiel canadien en recherche médicale, en suivant ces sages recommandations formulées par les chefs de file dans le domaine du vieillissement et de la santé mentale au pays.

Conclusions

Le vieillissement de la population a de fortes répercussions sur les soins de santé. Que ces effets soient évalués au moyen d'indices reliés à la qualité de vie, à la maladie, à l'institutionnalisation, à la médication ou encore à des services accrus de soins de santé et de services sociaux, il ne fait aucun doute que combler ces besoins constituera à l'avenir une préoccupation majeure pour tous les niveaux de gouvernement.

Pour que des progrès significatifs soient accomplis dans la recherche relative à ce domaine crucial, il faut que soient mises en application les recommandations résultant des discussions spécifiques à chacun des sept ateliers thématiques de la rencontre de même que les six recommandations générales qui en sont ressorties. Afin d'en dégager les priorités sur lesquelles conclure, un sous-comité formé de participants à la rencontre s'est penché sur ces suggestions et les a analysées, en tenant compte des problèmes graves que l'on connaît aujourd'hui dans le domaine de la santé. Leurs délibérations les ont conduits à formuler les importantes recommandations que voici:

1. **Création, par le Conseil de recherches médicales (CRM) d'un comité restreint, dirigé par une personne bien informée, et qui serait chargé de mettre sur pied un programme bien défini de recherche sur le vieillissement et la santé mentale, programme qui viserait des objectifs précis à court, à moyen et à long terme.**

2. **Compte tenu de la lenteur des processus du vieillissement et du développement des maladies reliées à l'âge, financement d'études épidémiologiques de longue durée qui devront tenir particulièrement compte des facteurs liés à l'environnement.**

3. **Promotion de la recherche sur les processus qui accompagnent le vieillissement (et sur le vieillissement normal), de même que de la recherche sur les maladies spécifiques qui y sont reliées.**

Afin d'assurer la mise en application de ces recommandations, le sous-comité a également émis une proposition demandant que le vieillissement et la santé mentale soient considérés comme objets prioritaires de recherche au Canada au cours de cette décennie. L'objectif d'une telle proposition est d'améliorer la qualité de vie des personnes âgées et par le fait même, de réduire les coûts des soins de santé. Elle va dans le même sens que la décision prise récemment par les États-Unis de déclarer les années 90 «Decade of the Brain» (décennie du cerveau). Une telle initiative de la part du Canada aiderait à promouvoir la collaboration nationale et internationale entre les scientifiques et les autres professionnels de la santé voués à la recherche dans ce domaine.

Les participants à cette rencontre ont confirmé ce que pensent la plupart des Canadiens: les problèmes auxquels ont à faire face les familles des personnes âgées aux prises avec des troubles mentaux, de même que ceux qui en prennent soin à la maison ou dans des institutions, en sont rendus à un point crucial et vont en s'aggravant. L'existence d'une communauté canadienne reconnue de spécialistes en recherche médicale permet d'espérer que des réponses précises seront apportées aux graves problèmes relatifs au vieillissement et à la santé mentale. C'est par la mise en application des recommandations énoncées plus haut qu'on arrivera à résoudre ces problèmes cruciaux.

C'est maintenant qu'il faut agir.

Annexes

1. Programme

2. Liste des participants

Atelier sur le vieillissement et la santé mentale
Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
Ottawa, Ontario

jeudi, 7 décembre 1989

08h30 **Mot de bienvenue**
Dr Wilbert Keon, directeur
Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa

08h35 **Allocution d'ouverture**
Dr Pierre Bois, président
Conseil de recherches médicales du Canada

08h45 - 09h30 **Séance plénière**
Président: Dr Henry B. Dinsdale
Queen's University

Biologie moléculaire
Président: Dr Robert J. Dunn
Université McGill
Molecular Biology of the Action Potential

Dr Jack Riordan, Hospital for Sick Children
Cystic Fibrosis: Molecular Genetics

09h30 - 10h15 **Toxicologie de l'environnement**
Président: Dr Theo P.A. Kruck
University of Toronto

Dr William W. Pendlebury
University of Vermont
Aluminum and the Aetio-Pathogenesis of Alzheimer's Disease

Dr Charles Allen
New York State Department of Health
Uncommon Plant Amino Acids as Environmental Neurotoxins

10h15 - 10h45 **Pause-santé**

10h45 - 11h30 **Neurorégénération**
Président: Dr Albert Aguayo
Université McGill
Regeneration and Connectivity of Injured CNS Neurons

Dr Donald L. Price
Johns Hopkins University
Alzheimer's Disease and Animal Models

11h30-12h15 **Neurochimie/modèles animaux**
Président: Dr Patrick L. McGeer
University of British Columbia
An Overview of Neurochemical Changes in Neurological Diseases

Dr Paul Bédard
Hôpital de l'Enfant-Jésus
Animal Models and Neurodegenerative Diseases

12h15 - 13h30 **Déjeuner**

13h30 - 14h15 **Psychogériatrie**
Présidente: Dr Marie-France Rivard
Hôpital Royal Ottawa
Sampling of Canadian Clinical Research in Geriatric Psychiatry

Dr N.P.V. Nair
Centre de recherche de l'hôpital Douglas
Research on Depression in the Elderly: Present and Future

14h15 - 15h00 **Épidémiologie**
Président: Dr Denis Gauvreau
Institut national de la recherche scientifique-INRS Santé
Epidemiology of Alzheimer's Disease: A Biologist's Point of View

Dr Gerry Hill
Laboratoire de lutte contre la maladie
The Epidemiology of Aging in Canada

15h30 - 16h15 **Nouveaux développements thérapeutiques**
Président: Dr Evert Vos
Ciba-Geigy Canada Ltée

Dr Cesare Mondadori
Ciba-Geigy, Suisse
New Findings on the Mechanisms of Action of the Piracetam-like Nootropics; a Potential Step Towards Improvement of Therapy

Dr P. Herrling
Sandoz, Suisse
Neurobiology and Clinical Applications of Modulators of Excitatory Amino Acids

16h15 - 17h00 **Discussion**

18h30 **Réception et dîner**
Dr John Beck
University of California (Los Angeles)
Setting Priorities in Aging Research - Aging and Mental Health - The Silent Epidemic

21h30 **Ajournement**

Vendredi, 8 décembre 1989

8h30 - 12h00 **Groupes de discussion**

Biologie moléculaire/Génétique
Modérateur: Dr John Roder

Toxicologie de l'environnement
Modérateur: Dr Theo Kruck

Neurorégénération
Modératrice: Dr Lisa McKerracher

Neurochimie
Modérateur: Dr William Tatton

Psychogériatrie
Modératrice: Dr Carole Cohen

Épidémiologie
Modérateur: Dr Alex MacPherson

Nouveaux développements thérapeutiques
Modérateur: Dr Luc Vachon

12h00 - 13h30 **Déjeuner**

13h30 - 14h45	**Recommandations des groupes de discussion**
14h45	**Résumé** Dr Donald Baxter Institut neurologique de Montréal
15h15	**Allocution de fermeture** Dr Ian Rusted Memorial Hospital of Newfoundland

Liste des participants

Dr Vivian C. Abrahams
Professeur
Department of Physiology
Room 430, Botterell Hall
Queen's University
Kingston, Ontario
K7L 3N6
(613) 545-2796
(613) 545-6300 FAX

Dr Albert Aguayo
Directeur
Centre de recherches en sciences neurologiques
Institut de recherche de
l'Hôpital Général de Montréal
1650, avenue Cedar
Montréal (Québec) H3G 1A4
(514) 934-8060
(514) 937-3532 FAX

Dr Charles N. Allen
Wadsworth Center for
Labs and Research
New York State Department
of Health
Empire State Plaza
Albany, N.Y. 12201
U.S.A.
(518) 474-5815
(518) 473-0217 FAX

Dr Peter Anderson
Département de Biochimie
Pièce 4209, Pavillon des
sciences de la Santé
Université d'Ottawa
451, chemin Smyth
Ottawa (Ontario)
K1H 8M4
(613) 787-6576
(613) 787-3191 FAX

Dr André Archambault
Professeur
Faculté de Pharmacie
Université de Montréal
2900, boul. Édouard-Montpetit
C.P. 6128, succursale A
Montréal (Québec)
H3C 3J7
(514) 343-6973

Dr Donald Baxter
Directeur
Institut Neurologique de Montréal
3801, rue University
Montréal (Québec)
H3A 2B4
(514) 398-1903 ou 1911
(514) 398-8540 FAX

Dr John C. Beck*
Directeur Multicampus
Division of Geriatric Medicine
UCLA School of Medicine
10833 Le Compte Avenue
Los Angeles, CA 90024-1686
U.S.A.
(213) 825-8255
(213) 825-0568 FAX

Dr Paul Bédard
Centre de recherches en
neurobiologie
Hôpital de l'Enfant-Jésus
1401, 18e rue, pièce H.517
Québec (Québec)
G1J 1Z4
(418) 649-0252
(418) 649-5910 FAX

* Comité d'organisation

Dr Mark A. Bisby
Directeur et Professeur
Department of Physiology
Faculty of Medicine
Queen's University
Kingston (Ontario)
K7L 3N6
(613) 545-2796
(613) 545-6612 FAX

Dr Ronald J. Boegman
Department of Pharmacology
Queen's University
Kingston (Ontario)
K7L 3N6
(613) 545-6118

Dr Pierre Bois
Président
Conseil de recherches médicales
du Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0W9
(613) 954-1809
(613) 954-1800 FAX

Dr Gregory M. Brown*
Department of Biomedical Sciences
Room 4N80, McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton (Ontario)
L8S 4J9
(416) 525-9140 ext. 2200
(416) 521-0048 FAX

Dr R.B. Campenot
Professeur agrégé
Department of Anatomy
& Cell Biology
University of Alberta
6-22 Medical Sciences Building
Edmonton (Alberta) T6G 2H7
(403) 432-1800

Dr Ramona Carbotte
Department of Psychiatry
McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton (Ontario)
L8N 3V5
(416) 521-2100 ext. 5984
(416) 521-0048 FAX

Dr Carole Cohen
Department of Psychiatry
Sunnybrook Medical Centre H373
2075 Bayview Avenue
Toronto (Ontario)
M4N 3M5
(416) 480-4663
(416) 480-5889 FAX

Dr Earle De Coteau
Professeur de gérontologie clinique
Room 1744, Medical Science Building
University Hospital
Saskatoon (Saskatchewan)
S7N 0X0
(306) 966-1449
(306) 966-1660 FAX

Dr Jack Diamond
Department of Biomedical Sciences
McMaster University
1200 Main Street West
Hamilton (Ontario)
L8N 3Z5
(416) 525-9140 ext. 2222
(416) 527-0100 FAX

Dr Henry B. Dinsdale*
Department of Medicine
Queen's University
Etherington Hall, 2nd Floor
Kingston (Ontario)
K7L 3N6
(613) 545-2967
(613) 545-6300 FAX

* Comité d'organisation

Dr Robert J. Dunn
Centre de recherches
en sciences neurologiques
Institut de recherche de
l'Hôpital Général de Montréal
1650, avenue Cedar
Montréal (Québec)
H3G 1A4
(514) 934-8094
(514) 937-3532 FAX

Dr Robin Eastwood
Directeur
Geriatric Unit
Clarke Institute of Psychiatry
250 College Street
Toronto (Ontario)
M5T 1R8
(416) 979-2221
(416) 979-5679 FAX

Dr John D. Fisk
Department of Psychology
Camp Hill Medical Centre
1763 Robie Street
Halifax (Nova Scotia)
B3H 3G2
(902) 420-2581

Dr Denis Gauvreau
INRS-Santé
7401 rue Hochelaga
Pavillon Gamelin, 1er étage
Montréal (Québec)
H1N 3M5
(514) 630-8813
(514) 630-8850 FAX

Dr David J. Harris
Psychogeriatric Clinic
Department of Psychiatry
Victoria Hospital
P.O. Box 5375
London (Ontario)
N6A 4G5
(519) 667-6693

Dr David Hawkins
Dean, Faculty of Medicine
Health Sciences Centre, Room 2702
Memorial University of
Newfoundland
Prince Philip Drive
St. John's (Newfoundland)
A1B 3V6
(709) 737-6602
(709) 737-6400 FAX

Dr Réjean Hébert
Directeur scientifique
Centre de recherche en gériatrie
1036 rue Belvédère sud
Sherbrooke (Québec)
J1H 4C4
(819) 821-5100
(819) 821-2065 FAX

Dr P. Herrling
Directeur
Recherche préclinique sur le
système nerveux central
Sandoz
Berne, Suisse
011 41 3146 5111
011 41 3146 5211 FAX

Dr Geza Hetenyi
Conseiller scientifique auprès du président
Conseil de recherches médicales du Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0W9
(613) 954-1945
(613) 954-1800 Fax

Dr Gerry Hill
Chef, Division des maladies reliées au vieillissement
Bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques
Laboratoire de lutte contre la maladie
Direction générale de la protection de la santé
Santé et Bien-être social Canada
Pré-Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2
(613) 957-0838
(613) 957-0317 FAX

Dr Yves Joanette
Laboratoire Théophile-Alajouanine
CHCN
4565, chemin de la Reine-Marie
Montréal (Québec)
H3W 1W5
(514) 340-3540
(514) 340-3548 FAX

Dr Jean-Pierre Julien
Centre de recherches en sciences neurologiques
Institut de Recherche de l'Hôpital Général de Montréal
1650, avenue Cedar
Montréal (Québec)
H3G 1A4
(514) 934-8060
(514) 937-3532 FAX

Dr Wilbert Keon*
Directeur
Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
Hôpital Civic d'Ottawa
Pièce H 201
1053, avenue Carling
Ottawa (Ontario)
K1Y 4E9
(613) 761-4794
(613) 729-3937 FAX

Dr Theo P.A. Kruck
Department of Physiology
Medical Sciences Building
Room 3318
University of Toronto
1 King's College Circle
Toronto (Ontario)
M5S 1A8
(416) 978-8880
(416) 978-4940 FAX

* Comité d'organisation

Dr Marie-Jeanne Kergoat
Centre hospitalier Côte-des-Neiges
4565, chemin de la Reine-Marie
Montréal (Québec)
H3W 1W5
(514) 340-3540
(514) 340-3548 FAX

Mme Mary-Anne Lipke*
Secrétaire du Conseil
Conseil de recherches médicales
du Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0W9
(613) 954-1814
(613) 954-1800 FAX

Dr Alexander MacPherson
Educational Centre for Aging and
Health
McMaster University
1200 Main Street West
Box 200, Station A
Chedoke Campus, Building #74
Hamilton (Ontario)
L8N 3Z5
(416) 525-9140
(416) 527-0100 FAX

Dr Michael W. McBurney
Département de Médecine
Université d'Ottawa
Pièce 3215
Pavillon des sciences de la Santé
451, chemin Smyth
Ottawa (Ontario) K1H 8M5
(613) 737-6565
(613) 738-3191 FAX

Dr Karl Lederis
Department of Pharmacology
and Therapeutics
University of Calgary
Health Sciences Center, Room 2961
3330 Hospital Drive N.W.
Calgary (Alberta)
T2N 4N1
(403) 220-6871
(604) 339-3041 (Comox, B.C.)

Dr Christopher W. Loomis
Department of Pharmacology and
Toxicology
School of Pharmacy
Memorial University of Newfoundland
St. John's (Newfoundland)
A1B 3V6
(709) 737-6571

Dr Michael F. Mazurek
Room 4U2, Department of Medicine
and Neurosciences
McMaster University Medical Centre
1200 Main Street West
Hamilton (Ontario)
L8N 3Z5
(416) 521-2100 ext. 6362
(416) 521-2100 ext. 6580 FAX

Dr Patrick L. McGeer
Kinsmen Laboratory of
Neurological Research
Department of Psychiatry
University of British Columbia
2255 Wesbrook Mall,
Vancouver (British Columbia)
V6T 1W5
(604) 228-7377
(604) 228-7268 FAX

* Comité d'organisation

Dr Lisa McKerracher
Centre de recherches en sciences neurologiques
Institut de Recherche de l'Hôpital Général de Montréal
1650, avenue Cedar
Montréal (Québec)
H3G 1A4
(514) 937-8951 poste 241
(514) 937-3532 FAX

Mme Susan Menzies*
Directrice du développement et de la promotion
Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa
Hôpital Civic d'Ottawa
Pièce 201
1053, avenue Carling
Ottawa (Ontario)
K1Y 4E9
(613) 716-4794
(613) 729-3937 FAX

Dr Cesare Mondadori
Service de la recherche pharmaceutique
Ciba-Geigy
C.P. 4002
K 125.1144
Bâle, Suisse
011 41 61 696-6454
011 41 61 697-7444 FAX

Dr John H. McLean
Faculty of Medicine
Division of Basic Medical Sciences
The Health Science Centre
Memorial University of Newfoundland
St. John's (Newfoundland)
A1B 3V6
(709) 737-6897

Dr William Molloy
Directeur
Memory Clinic
Hamilton Civic Hospital
Henderson General Division
711 Concession Street
Hamilton (Ontario)
L8V 1C3

M. Neil Morris
Directeur adjoint
Médias et relations publiques
Direction des communications
Conseil de recherches médicales du Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0W9
(613) 954-1958
(613) 954-1800 FAX

* Comité d'organisation

Dr N.P. Vasavan Nair
Professeur, Département de psychiatrie et
Directeur, Centre de recherche de l'Hôpital Douglas
6875, boul. LaSalle
Verdun (Québec)
H4H 1R3
(514) 761-6131 poste 23330
(514) 766-2503 FAX

Dr Stephen Newman
Department of Psychiatry
Walker MacKenzie Centre
Room 1E7.13
University of Alberta
Edmonton (Alberta)
T6G 2E8
(403) 492-6463
(403) 492-0316 FAX

Dr Irma Parhad
Professeure agrégée
Department of Pathology and Clinical Neurosciences
University of Calgary
3330 Hospital Drive N.W.
Calgary (Alberta)
T2N 4N1
(403) 220-4596
(403) 283-4740 FAX

Dr William W. Pendlebury
University of Vermont
Medical Alumni Building
Burlington, Vermont 05405
U.S.A.
(802) 656-2210

Dr Donald L. Price
Department of Pathology, Neurology and Neurosciences
John Hopkins University School of Medicine
600 N. Wolfe Street
Baltimore, MD 21205
U.S.A.
(301) 955-5632
(301) 955-9777 FAX

Dr R. Allan Purdy
2149 Ambulatory Care Centre
Victoria General Hospital
Halifax (Nova Scotia)
B3H 2Y9
(902) 428-2132
(902) 428-5561 FAX

Dr Murray Raskind
GRECC 182B
Seattle Veterans Administration Hospital
160 South Columbia Way
Seattle, Washington 98108
U.S.A.
(206) 764-2308
(206) 764-2569 FAX

Dr Vincent Raymond
Directeur du Laboratoire de neurobiologie moléculaire
Centre de recherche de l'Université Laval Robert Giffard
2601, La Canardière
Québec (Québec)
G1J 2G3
(418) 666-3217 FAX

Dr S. Richardson
Department of Pharmacology
Room A127 Health Science Bldg.
College of Medicine
University of Saskatchewan
Saskatoon (Saskatchewan)
S7N 0Q0
(306) 966-6301
(306) 966-8718 FAX

Mme Sandra Rifat
Room 528
Clarke Institute of Psychiatry
250 College Street
Toronto (Ontario)
M5T 1R8
(416) 979-2221 ext. 2528
(416) 979-2243 FAX

Dr Richard J. Riopelle
Department of Medicine
Queen's University
Room 101, La Salle Building
146 Stuart Street
Kingston (Ontario)
K7L 3N6
(613) 545-6198

Dr John R. Riordan
Research Institute
Hospital for Sick Children
555 University Avenue
Toronto (Ontario)
M5G 1X8
(416) 598-7054
(416) 598-7505 FAX

Dr Marie-France Rivard
Service de psychiatrie gériatrique
Hôpital Royal Ottawa
1145, avenue Carling
Ottawa (Ontario)
K1Z 7K4
(613) 724-6506
(613) 722-4577 FAX

Dr John C. Roder
Head, Division of Molecular
Immunology and Neurobiology
Mount Sinai Hospital
Research Institute
600 University Avenue, Room 860
Toronto (Ontario)
M5G 1X5
(416) 586-8241
(416) 586-8588 FAX

Dr Ian Rusted*
Dean Emeritus and
Professor of Medicine
Faculty of Medicine
Health Science Centre, 1st Floor
Memorial University of
Newfoundland
St. John's (Newfoundland)
A1B 3V6
(709) 737-6681
(709) 737-6400 FAX

Dr Peter S. Spencer
Director
Centre for Research on Occupational
and Environmental Toxicology
Oregon Health Sciences University
3181 SW Sam Jackson Park Road
L474, Portland, Oregon 97201
U.S.A.
(503) 279-4273
(503) 279-4278 FAX

* Comité d'organisation

Dr William G. Tatton
Department of Physiology
University of Toronto
Medical Science Building,
Room 7360
1 King's College Circle
Toronto (Ontario)
M5S 1A8
(416) 978-8908 ou 369-5030
(416) 978-4940 FAX

Dr Evert C. Vos
Vice-président
Affaires médicales R & D
Ciba-Geigy Canada Ltée
6860 Century Avenue
Mississauga (Ontario)
L5N 2W5
(416) 821-4420 ou 567-3400
(416) 821-0755 FAX

Dr M. Wosnick
Chef des projets de recherche
en sciences neurologiques
Allelix Biopharmaceuticals
6850 Goreway Drive
Mississauga (Ontario)
L4V 1P1
(416) 677-0831 poste 220
(416) 677-9595 FAX

Dr Luc Vachon
Chef des projets en recherche
clinique
Sandoz Canada Inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec)
H9S 1A9
(514) 631-6775
(514) 631-1867 FAX

Mme Sandra Watts
Secrétaire
Conseil de recherches médicales
du Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0W9
(613) 954-1814
(613) 954-1800 FAX